
Entwicklung des Erregerspektrums, der Antibiotikaresistenz und des Antibiotikaverbrauches einer urologischen Universitätsklinik

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Leo Thomas Reiser
aus Hanau

Gießen 2023

Aus dem Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner

Gutachter: PD Dr. med. Can Imirzalioglu

Tag der Disputation: 27.01.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Antibiotic Stewardship	1
1.2	Harnwegsinfektionen:	2
1.2.1	Definition und Klassifikation:	2
1.2.2	Pathogenese:	3
1.2.3	Diagnostik:	4
1.2.4	Asymptomatische Bakteriurie:	5
1.2.5	Unkomplizierte Zystitis:	5
1.2.6	Unkomplizierte Pyelonephritis:	6
1.2.7	Komplizierte und nosokomiale Harnwegsinfektionen	7
1.3	Erreger und Resistenzen	8
1.3.1	Gramnegative Erreger	8
1.3.2	Grampositive Erreger	11
1.3.3	Multiresistente Erreger	12
1.4	Antibiotika	13
1.4.1	β -Lactam-Antibiotika	13
1.4.2	Fluorchinolone	16
1.4.3	Aminoglykoside	18
1.4.4	Trimethoprim/Sulfamethoxazol	18
1.4.5	Glykopeptide	19
1.4.6	Fosfomycin	19
1.5	Fragestellung und Ziele der Arbeit	20
2	Material und Methoden	21
2.1	Antibiotikadaten	21
2.1.1	Antibiotikaverbrauch von 1992 bis 2008	21
2.1.2	Antibiotikaverbrauch von 2010 bis 2017	21

2.1.3	Defined daily doses.....	22
2.2	Erreger- und Resistenzdaten.....	23
2.2.1	Allgemeines.....	23
2.2.2	Unterteilung der Erreger in Gruppen.....	27
2.2.3	Copy strains.....	28
2.3	Multiresistente Keime.....	28
2.4	Richtlinien zur Beurteilung der Resistenzen.....	30
2.5	Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie.....	30
2.6	Bezugsgrößen.....	30
2.7	Statistik.....	31
3	Ergebnisse.....	32
3.1	Patientenaufkommen der Urologie.....	32
3.2	Antibiotikaverbrauch 1992 bis 2008.....	32
3.2.1	Antibiotikagesamtverbrauch.....	33
3.2.2	Antibiotikaverbrauch im zeitlichen Verlauf 1992-2008.....	35
3.3	Antibiotikaverbrauch 2010 bis 2017.....	37
3.3.1	Antibiotikagesamtverbrauch.....	37
3.3.2	Antibiotikaverbrauch im zeitlichen Verlauf 2010-2017.....	40
3.4	Erregerspektrum.....	50
3.4.1	Anzahl der Keime.....	50
3.4.2	Keimspektrum.....	51
3.4.3	Zeitlicher Verlauf der Keimanzahl:.....	54
3.4.4	Zeitliche Entwicklung des Keimspektrums.....	56
3.5	Resistenzen.....	59
3.5.1	Durchschnittliche Resistenz von 2003 bis 2017.....	59
3.5.2	Zeitlicher Verlauf der Resistenzentwicklung.....	67
4	Diskussion.....	79
4.1	Antibiotikaverbrauch.....	79

4.1.1	Vergleich des Antibiotikaverbrauchs 1992-2008 und 2010-2017	79
4.1.2	Antibiotikaverbrauch 2010-2017 im nationalen Vergleich:	81
4.1.3	Qualität der Antibiotikadaten.....	84
4.1.4	Fazit zum Antibiotikaverbrauch:	85
4.2	Keimspektrum	87
4.2.1	Vergleich mit anderen Publikationen	87
4.3	Entwicklung der Keimanzahl 2005 bis 2017:.....	90
4.4	Resistenzen	91
4.4.1	Durchschnittsresistenz Vergleich mit dem ARS	92
4.4.2	Resistenzentwicklung: Vergleich	96
4.4.3	Ausblick	98
5	Zusammenfassung.....	101
6	Summary	102
7	Abkürzungsverzeichnis.....	103
8	Abbildungsverzeichnis.....	105
9	Tabellenverzeichnis	107
10	Literaturverzeichnis	110
11	Anhang	121
12	Ehrenwörtliche Erklärung	150
13	Danksagung.....	151

1 Einleitung

Die Entwicklung der bakteriellen Resistenzen ist eine der größten Gefahren für das Gesundheitswesen. Aktuelle Hochrechnungen zeigen, dass die Anzahl der Toten durch antibiotikaresistente Keime von aktuell 700.000 pro Jahr, im Jahr 2050 auf über 10 Millionen ansteigen könnte. (Goff et al. 2017) Dies zeigt, dass der Antibiotikagebrauch trotz des eindeutigen Nutzens und des unbestreitbaren Vorteils auch problematisch sein kann, da Fehl- und Übergebrauch zu Komplikationen wie der Entstehung von resistenten und multiresistenten Erregern führen können. (Bell et al. 2014)

1.1 Antibiotic Stewardship

Das Antibiotic Stewardship ist ein Konzept zur Gewährleistung einer zielgerichteten und verantwortungsvollen Antibiotikatherapie. Das primäre Ziel des Antibiotic Stewardship (ABS) ist die Optimierung der klinischen Ergebnisse bei gleichzeitiger Minimierung unerwünschter Folgen antibiotischer Anwendungen. Dazu gehören unter anderem die Entstehung von Resistenzen, Toxizität, die Selektion potenziell pathogener Erreger und damit die Entstehung von nosokomialen Infektionen, wie die Infektion mit *Clostridiotes difficile*. Ein sekundäres Ziel ist die Reduktion der Behandlungskosten bei gleichbleibender Qualität der Versorgung. (Dellit et al. 2007; Schneidewind et al. 2016)

Maßnahmen des Antibiotic Stewardship tragen dazu bei den Antibiotikaverbrauch zu reduzieren und gleichzeitig das Resistenzniveau konstant zu halten oder gar zu reduzieren. (Goff et al. 2017) Wichtige Bestandteile des Antibiotic Stewardship sind regelmäßige Schulungen der antibiotikaverschreibenden Personen, die Ausbildung von Spezialisten und Ansprechpartnern und die Berücksichtigung und Anpassung der krankenhauses internen Empfehlungen und Abläufe an die lokalen, nationalen oder internationalen Leitlinien. Für das ABS ist eine fächerübergreifende Zusammenarbeit der verschiedenen Abteilungen und Institutionen wichtig. Beispielsweise können regelmäßige Antibiotikavisiten durch Antibiotic Stewardship-Teams durchgeführt werden, welche neben den behandelten Ärzten unter anderem aus Infektiologen, Pharmazeuten, Mikrobiologen, Krankenhaushygienikern und Epidemiologen bestehen. Außerdem ist es wichtig, dass Antibiotic Stewardship Maßnahmen in Zukunft Teil der Qualitätssicherung und Bestandteil von Patientensicherheitsprogrammen werden. Hierbei spielt die Etablierung eines Feedback-Systems eine zentrale Rolle. Dieses

Feedbacksystem sollte die Effektivität der antimikrobiellen Therapie durch eine Reevaluation nach 48 Stunden und entsprechender (De-) Eskalation der Therapie gewährleisten. (Davey et al. 2014; Pollack und Srinivasan 2014; Dellit et al. 2007)

Neben des Feedbacksystems und der abteilungsübergreifenden Zusammenarbeit ist auch die Arbeit der Labore essenziell. Zum einen liefern die Labore die patientenspezifischen Kultur- und Resistenzdaten und damit Schlüsseldaten, um die antibiotische Behandlung zu optimieren. Zum anderen erfassen sie die lokale Resistenzlage und die Rate an multiresistenten Keimen. So können lokale Ausbrüche von multiresistenten Keimen schon früh erkannt und Gegenmaßnahmen eingeleitet werden. (Dellit et al. 2007)

Unter der Federführung des Robert-Koch-Institut (RKI) existieren im Sinne des ABS Überwachungs- und Feedbacksysteme. Dazu gehören unter anderem die Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS), welches seit 2008 etabliert ist sowie die Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance (AVS), welche im Jahr 2014 ins Leben gerufen wurde. Ziel ist es, die in den beiden Surveillance-Systemen erhobenen Daten zu Antibiotika-Verbrauch und Antibiotika-Resistenz miteinander in Bezug zu setzen und auf Krankensebene auszuwerten. Eine systematische Erhebung und Auswertung stand vor der Einführung dieser Surveillance-Systeme nicht zur Verfügung. (Robert Koch-Institut (RKI) 2021)

1.2 Harnwegsinfektionen:

Harnwegsinfektionen sind zusammen mit den Atemwegsinfektionen die häufigsten bakteriellen Infektionen und machen somit einen Großteil des Antibiotikaverbrauch aus. (Wagenlehner et al. 2011) Jährlich werden weltweit bei etwa 150 Millionen Menschen Harnwegsinfektionen diagnostiziert. In den USA gehen Harnwegsinfektionen mit Behandlungskosten von über 3,5 Milliarden US-Dollar pro Jahr einher. Statistisch gesehen erkrankt jede zweite Frau mindestens einmal im Leben an einer Harnwegsinfektion. Die Bandbreite der Infektionen reicht von unkomplizierten Zystitiden bis zur potenziell letal verlaufenden Urosepsis. (Wagenlehner et al. 2014; Magistro et al. 2017)

1.2.1 Definition und Klassifikation:

Ein Harnwegsinfekt (HWI) ist eine Invasion, lokale Adhäsion, sowie eine Vermehrung von uropathogenen Erregern im Urogenitaltrakt gepaart mit einer Entzündungsreaktion

und den typischen klinischen Symptomen. Eine asymptomatische Bakteriurie wird klinisch als Kolonisation und nicht als Infektion gewertet.

Bei Harnwegsinfektionen wird zwischen unkomplizierten und komplizierten Infektionen unterschieden. Eine HWI ohne relevante funktionelle oder anatomische Veränderungen im Urogenitaltrakt sowie ohne Begleiterkrankungen kann als unkompliziert klassifiziert werden. Die Risikofaktoren für Harnwegsinfektionen lassen sich mithilfe des ORENUK-Systems klassifizieren (siehe Tabelle 1). (Wagenlehner et al. 2014; Johansen et al. 2011)

Tabelle 1: ORENUK-Klassifikation nach Johansen (Johansen et al. 2011)

<u>Phänotyp</u>	<u>Risikofaktoren</u>	<u>Beispiele</u>
<i>O</i>	Ohne Risikofaktor	Gesunde prämenopausale Frau
<i>R</i>	Rezidivierende HWI - Kein Risiko eines schweren Verlaufs	Sexualverhalten, Hormonmangel Kontrollierter Diabetes Mellitus
<i>E</i>	Extraurogenitale Faktoren mit Risiko eines schwereren Verlaufs	Frühgeborenes, Schwangerschaft Schlecht eingestellter Diabetes Mellitus Relevante Immunsuppression
<i>N</i>	Nephropathische Erkrankung mit höherem Risiko eines schweren Verlaufs	Relevante Niereninsuffizienz Polyzystische Nierendysplasie Interstitielle Nephritis
<i>U</i>	Urologische Risikofaktoren mit einem höheren Risiko eines schweren Verlaufs und der Möglichkeit einer adäquaten Behandlung	Ureterobstruktion Vorübergehende Katheterisierung Asymptomatische Bakteriurie
<i>K</i>	Permanente Katheterversorgung und nicht behandelbare urologische Risikofaktoren mit höherem Risiko eines schwereren Verlaufs	Langzeitkatheterisierung Schlecht kontrollierte neurogene Blase

1.2.2 Pathogenese:

Entscheidend für die Entstehung einer Harnwegsinfektion ist die Adhäsion der uropathogenen Erreger an das Urothel. Die Adhäsion erfolgt mittels Haftfaktoren wie

Adhäsinen oder Fimbrien. Spezielle P-Fimbrien, auch PAP (pyelonephritisassoziierte Pili) genannt, sind urothelspezifische Pathogenitätsfaktoren mit deren Hilfe sich die Erreger gezielt am Epithel der harnableitenden Wege anhaften können. Die Adhäsion an das Gewebe verhindert ein Auswaschen der Erreger durch den Urin und ermöglicht eine schnellere Vermehrung und weitere Aszension. Durch weitere Pathogenitätsfaktoren verursachen die Erreger eine Paralyse und damit eine Dilatation des Ureters, was ebenfalls zur Vermehrung und Ausbreitung beiträgt. Bakterientoxine wie Hämolsine schädigen die Schleimhaut, fördern die Invasion der Bakterien und initiieren eine Entzündungsreaktion. (Hautmann und Gschwend 2014; Hof et al. 2014; Magistro et al. 2016)

Der Typ-1-Pili nimmt bei der Infektion mit uropathogenen *Escherichia coli* (*E. coli*) eine entscheidende Funktion ein, da mit einer gewissen Multifunktionalität die Eigenschaften mehrere Pathogenitätsfaktoren miteinander vereint: Adhäsion, Invasion, Biofilmbildung, Immunmodulation an den Epithelzellen und er fördert die Entstehung von intrazellulären Erregerreservoirien. (Magistro et al. 2017; Hautmann und Gschwend 2014)

Relevant für die Wahrscheinlichkeit einer Infektion ist auch der Zustand des Uroepithels der Patienten: Ist die lokale Immunantwort gestört, binden mehr Bakterien an die Oberfläche des Harntraktes. So zeigen Patienten mit chronischen Erkrankungen wie beispielsweise einem unkontrollierter Diabetes mellitus signifikant höhere Raten an Harnwegsinfektionen. (Hickling et al. 2015; Hautmann und Gschwend 2014; Dave et al. 2019)

1.2.3 Diagnostik:

Die Basisdiagnostik von Harnwegsinfektionen umfasst neben der Anamnese und der Erfassung der klinischen Symptomatik auch eine ausführliche körperliche Untersuchung. Spezielle Urinuntersuchungen wie Urinstreifentests, Urinmikroskopie und Urinkulturen sowie weitere apparative und invasive Diagnostik sind nicht in allen Fällen indiziert. (Hautmann und Gschwend 2014)

Der Goldstandard der Diagnostik ist die Urinkultur. Der Nachteil der Urinkultur ist die Dauer von einem Tag, bis ein Erregernachweis vorliegt und etwa zwei Tagen, bis das Antibiotogramm verfügbar ist. Deshalb ist eine Urinkultur nicht bei allen Patientengruppen erforderlich. Unkomplizierte Zystitiden bei Frauen mit den klassischen Symptomen erfordern keine Urinkultur. Bei Säuglingen und Kinder, Männer, Patienten mit

Pyelonephritis oder Urosepsis und bei persistierenden bzw. rezidivierenden Harnwegsinfekten sollte eine Urinkultur inklusive Antibiotogramm durchgeführt werden.

Als Grenzwerte für komplizierte Harnwegsinfektion, einer Pyelonephritis und einer asymptomatischen Bakteriurie gelten 10^5 cfu/ml (colony forming unit pro Milliliter) in der Urinkultur. Für die unkomplizierte Zystitis gilt ein Schwellenwert von 10^3 cfu/ml. Die Eintauchnährböden sind mit unterschiedlichen Agarplatten, jeweils mit einem CLED- und McConkey-Agar ausgestattet. (Hautmann und Gschwend 2014) Mittlerweile sind auch Urinkulturen mit einem speziellen Enterokokken-Agar zur besseren Erfassung der Enterokokken verfügbar. (Roche Diagnostics Deutschland GmbH 2020)

1.2.4 Asymptomatische Bakteriurie:

Als asymptomatische Bakteriurie bezeichnet man die Besiedlung des Urogenitaltraktes mit Erregern, ohne dass es zu einer klinischen Symptomatik kommt. Bei 1-5% aller prämenopausalen Frauen liegt eine asymptomatische Bakteriurie vor. Je nach Risikofaktoren wie beispielsweise Diabetes mellitus (0,7-27%), Schwangerschaft (2-10%), Rückenmarksverletzungen (23-89%) und hospitalisierten älteren Patienten (15-50%) kann die Prävalenz einer asymptomatischen Bakteriurie erheblich erhöht sein. (Nicolle et al. 2005)

Das Erregerspektrum der asymptomatischen Bakteriurie ist vergleichbar mit dem der unkomplizierten und komplizierten Harnwegsinfekte. Der Nachweis einer Bakteriurie erfolgt über eine Urinprobe des Mittelstrahlurins mit $\geq 10^5$ cfu/ml in zwei aufeinanderfolgenden Proben bei Frauen bzw. einer einzigen Probe bei Männern. Bei Proben, welche aus einer Einmalkatheterisierung gewonnen wurden, liegt der Grenzwert bei $\geq 10^2$ cfu/ml. Eine asymptomatische Bakteriurie benötigt keine antibiotische Behandlung, denn sie verursacht keine renalen Erkrankungen oder dauerhafte Schäden. Ausnahmen sind Patienten, die vor einer urologischen Operation stehen oder Schwangere. (Grabe et al. 2015) So empfehlen die aktuellen EAU Leitlinien ein Screening auf asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft. Bei positivem Ergebnis sollte eine antibiotische Behandlung erfolgen. (Bonkat et al. 2020)

1.2.5 Unkomplizierte Zystitis:

Eine unkomplizierte Zystitis ist definiert als eine akute, sporadische oder rezidivierende bakterielle Infektion der Harnblase bei Frauen ohne bekannte anatomische oder

funktionelle Anomalien der Harnwege, bekannten Komorbiditäten oder Vorliegen einer Schwangerschaft. (Bonkat et al. 2020)

Die unkomplizierte Zystitis ist einer der häufigsten Gründe für eine antibiotische Therapie bei ambulanten Patienten. Die charakteristischen Symptome der akuten unkomplizierten Zystitis sind Dysurie, Pollakisurie und Algurie. (Kumar et al. 2015)

Bei Verdacht auf eine unkomplizierte Zystitis ist der „Acute Cystitis Symptom Score“ (ACSS) ein wichtiges Diagnostikum. Dieser Fragebogen enthält 18 Fragen aus vier verschiedenen Kategorien: Symptomatik, Differentialdiagnosen, Lebensqualität und Begleitumstände. (Alidjanov et al. 2015)

Die Diagnose einer akuten unkomplizierten Zystitis kann somit allein anhand der spezifischen Symptomatik der unteren Harnwege gestellt werden. Etwa die Hälfte aller Frauen erkrankt mindestens einmal in ihrem Leben an einer unkomplizierten Zystitis, eine von drei Frauen sogar bereits vor dem 25. Lebensjahr. Bei Männern ist die isolierte Zystitis eine seltene Infektion und wird als kompliziert klassifiziert. (Kumar et al. 2015; Grabe et al. 2015; Naber et al. 2008b)

Entsprechend der aktuellen Leitlinien ist bei Frauen mit unkomplizierten HWIs die orale Gabe von Fosfomycin-Trometamol als Single Shot, Pivmecillinam (über 3 Tage), Nitrofurantoin-Makrokristalle (über 5 Tage) oder Nitroxolin (über 5 Tage) die Therapie der ersten Wahl. (Bonkat et al. 2020; Gupta et al. 2007; DGU S3 Leitlinie: Unkomplizierte Harnwegsinfektionen) Als zusätzliches Antibiotikum der ersten Wahl zählt Trimethoprim (über 5 Tage). Dieses Antibiotikum sollte jedoch nur als erste Wahl in Erwägung gezogen werden, wenn die bekannte lokale Resistenz bei *E. coli* unter 20% liegt. (Gupta und Stamm 2002) Trotz relativ niedriger Resistenzraten gegenüber Fluorchinolonen sollte aufgrund von Nebenwirkungen, einer verstärkten Resistenzentwicklung und des entstehenden Selektionsdrucks von Fluorchinolonen als Therapie erster Wahl abgesehen werden. Ebenso sind Aminopenicilline aufgrund der weltweit hohen *E. coli*-Resistenz nicht mehr für die empirische Therapie geeignet. (Grabe et al. 2015; Wagenlehner et al. 2014; Bonkat et al. 2020)

1.2.6 Unkomplizierte Pyelonephritis:

Die akute unkomplizierte Pyelonephritis zeichnet sich zusätzlich zu der Symptomatik der unkomplizierten Zystitis durch klinische Symptome wie Flanken Klopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Schüttelfrost aus. Meist entwickelt sich die unkomplizierte

Pyelonephritis aus einer unkomplizierten Zystitis durch Aszension der Infektion. (Kumar et al. 2015; Grabe et al. 2015)

Der frühe Einsatz von Antibiotika ist für den klinischen Verlauf und den Funktionserhalt der Niere entscheidend, daher kann eine Erregeridentifikation und Resistenzbestimmung in der Regel nicht abgewartet werden. Bei milden oder mittelschweren Pyelonephritiden sollte eine orale Antibiotikagabe in Betracht gezogen werden. Empfohlen wird die Gabe von Fluorchinolonen (über 5-7 Tage (z.B. Levofloxacin)), vorausgesetzt die lokale Resistenzrate von *E. coli* liegt unter 10%. Orale Cephalosporine der dritten Generation wie Cefpodoxim (über 10 Tage) sind eine Alternative. Zu Beginn der Therapie mit dem oralen Cephalosporin sollte eine Initialdosis mit einem intravenösen Cephalosporin mit einer langen Halbwertszeit erfolgen. (Bonkat et al. 2020)

Bei schweren Infektionen mit entsprechender klinischer Symptomatik kommen initial hohe Dosen parenteraler Antibiotika zum Einsatz. Erste Wahl sind ebenfalls Fluorchinolone (z.B. Levofloxacin) oder Cephalosporine (z.B. Cefotaxim). (Wagenlehner et al. 2014; Grabe et al. 2015) Zusätzlich sollte eine Untersuchung der Harnwege mittels Ultraschall durchgeführt werden, um komplizierende Faktoren wie eine Harnwegsobstruktion beispielsweise durch eine Urolithiasis oder anatomische Anomalien auszuschließen. Apparative Untersuchungen, wie z.B. eine Computertomographie, sollten spätestens durchgeführt werden, wenn der Patient nach 72 Stunden antibiotischer Behandlung nicht fieberfrei ist oder bei klinischer Verschlechterung unter antibiotischer Therapie. (van Nieuwkoop et al. 2010)

1.2.7 Komplizierte und nosokomiale Harnwegsinfektionen

Komplizierte und nosokomiale Harnwegsinfektionen bedürfen aufgrund ihres häufig schwereren klinischen Verlaufs besonderer Aufmerksamkeit. Dysurie, Polyurie, Flanken- und suprapubische Schmerzen sowie Fieber zählen hier zu den häufigsten Symptomen. Nosokomiale Infektionen sind besonders häufig bei Patienten mit Dauerkatheterversorgung. Das Bakterienspektrum ist breiter als bei den unkomplizierten Harnwegsinfekten und die Keime sind mit einer höheren Wahrscheinlichkeit resistent gegenüber Antibiotika. (Grabe et al. 2015)

Enterobakterien (60-75%) sind bei komplizierten HWI die vorherrschenden Erreger, wobei *E. coli* auch bei den komplizierten Harnwegsinfekten der häufigste Erreger ist. Außerdem kommen Nonfermenter (z.B. *P. aeruginosa*) und grampositive Kokken

(Staphylokokken oder Enterokokken) bei komplizierten HWI wesentlich häufiger vor als bei unkomplizierten Harnwegsinfekten. (Bonkat et al. 2020; Hooton et al. 2010)

Die Therapie sollte auf der Grundlage lokaler Resistenzdaten und früherer Urinkulturergebnisse des Patienten ausgewählt werden und nach Erhalt des Antibiotogramms sollte das Therapiekonzept reevaluiert und ggf. angepasst werden. Bei Patienten mit klinischer Symptomatik, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen wird eine initiale intravenöse Antibiotikatherapie über sieben bis vierzehn Tage empfohlen. Beispielsweise mit einem Breitspektrum-Penicillin ggf. ergänzt mit einem Aminoglykosid oder mit einem Cephalosporin der zweiten oder dritten Generation. (Bonkat et al. 2020) Bei Unverträglichkeiten auf Penicilline kann auf Aztreonam ausgewichen werden, während bei Vancomycin resistenten Enterokokken (VRE) Daptomycin oder Linezolid die Mittel der Wahl sind. (Grabe et al. 2015)

1.3 Erreger und Resistenzen

Harnwegsinfektionen können durch ein breites Spektrum an Krankheitserregern ausgelöst werden. Dazu zählen vor allem grampositive und gramnegative Bakterien aber auch Pilze. Der häufigste Keim sowohl bei unkomplizierten als auch komplizierten Harnwegsinfektionen ist *E. coli*. Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen sind neben *E. coli* Erreger wie *Klebsiella pneumoniae* (6%), *Staphylococcus saprophyticus* (6%), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis* (5%)), *Proteus mirabilis* (2%), *Pseudomonas aeruginosa* (1%) und *Staphylococcus aureus* (*S.aureus* (1%)) die wichtigsten Pathogene. Bei den komplizierten Harnwegsinfektionen zeigt sich ein wesentlich größerer Anteil von Enterokokken (11%), *S. aureus* (2%), und *P. aeruginosa* (2%). (Flores-Mireles et al. 2015)

1.3.1 Gramnegative Erreger

1.3.1.1 Enterobacteriaceae

Enterobacteriaceae sind gramnegative, fakultativ anaerobe Bakterien. In ihrer Stäbchenform sind sie teilweise beweglich (begeißelt) und teilweise unbeweglich (unbegeißelt). Alle Enterobacteriaceae besitzen mit dem Enterobacteriaceae-common-Antigen (ECa) ein gemeinsames Antigen. Eine wichtige Eigenschaft aller Enterobacteriaceae ist die Fähigkeit Nitrit zu Nitrat zu reduzieren. Im Folgenden wird auf die für Harnwegsinfektionen relevanten Erreger eingegangen: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* und *Enterobacter spp.*. (Hof et al. 2014; Suerbaum et al. 2016)

1.3.1.1.1 E. coli

E. coli ist ein sporenloses, gramnegatives Stäbchen. Durch eine peritriche Begeißelung besitzt *E. coli* die Fähigkeit sich fortzubewegen. Es verstoffwechselt Glukose, Laktose und Mannitol und bildet Indol. *E. coli* ist ein klassischer Fäkalkeim und kommt physiologisch im menschlichen Darm vor. Uropathogene Stämme besitzen z.B. P-Fimbrien (z.B. Typ-1-Pili), welche eine Anheftung an das Epithel des Harntraktes ermöglichen. Toxine wie Hämolysin ermöglichen *E. coli* eine Schädigung der Epithelzellen und somit eine Invasion in das darunterliegende Gewebe. Die ausgelöste Entzündungsreaktion zeigt sich klinisch als Zystitis oder Pyelonephritis. (Hof et al. 2014)

E. coli sind intrinsisch sensibel gegenüber Fluorchinolonen, Carbapenemen und Cephalosporinen der zweiten und dritten Generation. Gegen β -Lactamase bildende Erreger können unterschiedliche β -Lactamase-Inhibitoren eingesetzt werden. Die β -Lactamasen zählen zu den wichtigsten *E. coli*-Resistenzfaktoren, da sie Penicilline und Cephalosporine inaktivieren können. Neben chromosomal-lokalisierten Genen werden immer mehr plasmidkodierte β -Lactamasen nachgewiesen, teilweise auch mit erweitertem Resistenzspektrum. Sogenannte ESBL (extended spectrum beta lactamase) sind Plasmid kodiert und können deswegen nicht nur innerhalb einer Bakterienspezies wie *E. coli*, sondern auch darüber hinaus auf andere gramnegative Erreger wie *Klebsiella spp.* oder *Pseudomonas spp.* übertragen werden. (Suerbaum et al. 2016)

1.3.1.1.2 Klebsiella spp.

Klebsiella spp. sind gramnegative, ebenfalls sporenlose, unbewegliche, bekapselte Stäbchenbakterien. Sie sind mit Fimbrien ausgestattet und vor Phagozytose schützt sie eine dicke Polysaccharidkapsel. Bei 30% der Bevölkerung findet sich *Klebsiella spp.* in den Atemwegen sowie im Verdauungstrakt. (Suerbaum et al. 2016)

Gattungen mit medizinischer Bedeutung sind *K. pneumoniae* und *K. oxytoca*. Auf glukosehaltigen Nährböden wachsen Klebsiellen als schleimige Kolonien. Die Therapie stellt sich oft als problematisch dar, da zum einen eine intrinsische Resistenz gegen Aminopenicilline und Benzylpenicillin vorliegt. Zum anderen weisen *Klebsiella spp.*-Stämme häufig eine R-Plasmid-bedingte Multiresistenz auf. Große Sorge bereitet ein vermehrtes Auftreten von multiresistenten Klebsiellen, die Carbapenemasen bilden. (Hof et al. 2014; Suerbaum et al. 2016)

1.3.1.1.3 Proteus spp.

Urologisch relevante Spezies der Gattung *Proteus spp.* sind *P. mirabilis* und *P. vulgaris*. Keime, die als *Proteus spp.* klassifiziert werden zeigen sich in mikrobiologischen Untersuchungen als gramnegative, sporenlose Stäbchenbakterien. Eine Besonderheit der Gattung ist das Phänomen des „Schwärmens“: Die Keime bilden auf festen Nährböden keine klar abgrenzbaren Kolonien, sondern zeigen sich flächenhaft. Die Ursache für dieses Phänomen ist eine peritriche Begeißelung. *Proteus spp.* ist als Fäulniserreger in der Erde, Abwasser und auf Tierkadavern zu finden. In der Darmflora von Menschen ist das Vorkommen ebenfalls physiologisch. (Suerbaum et al. 2016)

Als fakultativ pathogener Keime ist *Proteus spp.* vor allem bei nosokomialen Harnwegsinfektionen, Infektionen der Atemwege, Wundinfektionen und Septikämien zu finden. Durch eine charakteristisch hohe Produktion an Urease entsteht bei einer Harnwegsinfektion vermehrt Ammoniak. Durch den daraus resultierenden erhöhten pH-Wert im Urin steigt die Wahrscheinlichkeit, dass Salze im Harntrakt auskristallisieren und es zu Bildung von Harnsteinen kommt. Neben einer intrinsischen Resistenz gegen Tetrazykline, welche alle Spezies betrifft, zeigt *P. vulgaris* aufgrund einer β -Lactamase eine Resistenz gegen Cephalosporine der ersten und zweiten Generation. (Hof et al. 2014)

1.3.1.1.4 Enterobacter spp.

Bei *Enterobacter spp.* handelt es sich um fakultativ pathogene, gramnegative Stäbchen, die Laktose verstoffwechseln und Citrat als Kohlenstoffquelle nutzen. Ihre peritriche Begeißelung ermöglicht ihnen die Fortbewegung. Wichtigster klinischer Vertreter ist *E. cloacae*. Bei *Enterobacter spp.* liegt, ähnlich wie bei *Klebsiella spp.*, eine natürliche Resistenz gegen Aminopenicilline und Cephalosporine vor. Weiterhin kann *Enterobacter spp.* eine chromosomale AmpC β -Laktamase bilden. (Hof et al. 2014)

1.3.1.2 Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa ist ein Nasskeim und zählt zu den gramnegativen, aeroben, nicht fermentierenden Stäbchenbakterien. *Pseudomonas spp.* sind polar peritrich begeißelt und zeigen sich als charakteristische grünlich-blaue, metallisch-glänzende Kolonien auf Kulturmedien. (Suerbaum et al. 2016) Kennzeichnend ist ein süßlich-aromatischer Geruch. In Bakterienmassen bildet *P. aeruginosa* als strikter Aerobier ein Häutchen (Kahmhautbildung). Er kommt ubiquitär vor und ist in seinen Nährstoffansprüchen sehr bescheiden. Alle diese Eigenschaften machen ihn zu einem der bedeutendsten nosokomialen Erreger. Klassische Infektionen mit *Pseudomonas spp.* sind Otitis externa,

Wundinfektionen, Atemwegsinfektionen (z.B. durch kontaminierte Inhalationsgeräte), hartnäckige rezidivierende Harnwegsinfekte und Endokarditiden. *Pseudomonas spp.* sind gegenüber einer Vielzahl an Antibiotika intrinsisch resistent (β -Lactam-Antibiotika, Makrolide, Folsäureantagonisten), da sie über u.a. Porinveränderungen den Influx von Antibiotika in die Bakterienzelle reduzieren können. (Hof et al. 2014)

1.3.2 Grampositive Erreger

1.3.2.1 Staphylokokken

Staphylokokken sind grampositive, nicht sporenbildende Erreger, welche aufgrund ihrer Unbeweglichkeit in Trauben oder Haufen angeordnet sind. Man unterscheidet zwischen koagulasepositiven und koagulasenegativen Staphylokokken. Wichtigster Vertreter der koagulasepositiven Staphylokokken ist *S. aureus*. Alle Staphylokokken lassen sich gut bei 37°C anzüchten und einige Staphylokokken liefern mit ihrem hämolysierenden Verhalten auf bluthaltigen Nährböden wichtige Informationen für die weitere Klassifizierung. (Hof et al. 2014)

1.3.2.2 Staphylococcus aureus

S. aureus verursacht eine ganze Reihe an klassischen Infektionskrankheiten: Infektionen der Haut, wie Abszessbildung und Wundinfektionen und Infektionen innerer Organe, wie Osteomyelitiden oder Endokarditiden. Bei Harnwegsinfektionen tritt *S. aureus* eher selten auf. 30% aller Menschen sind mit *S. aureus* dauerhaft besiedelt und weitere 30% sind passagere Keimträger. Probleme bereitet der methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA), welcher als Erreger nosokomialer Infektionen schwere und schwierig therapiebare Krankheitsverläufe auslösen kann. (Hof et al. 2014; Flores-Mireles et al. 2015; Suerbaum et al. 2016)

1.3.2.3 Enterokokken

Enterokokken sind grampositive, fakultativ anaerobe Organismen. In ihrer ovoiden Form ordnen sie sich im Ausstrich sowohl als kurze Ketten, Paare aber auch als einzelne Zellen an. Enterokokken zeigen im Katalase-Test ein negatives Ergebnis und lassen sich damit gut von Staphylokokken (katalasepositiv) abgrenzen. Von den beiden Vertretern der Enterokokken *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* ist erstere der häufigere und wird meistens in größeren Mengen nachgewiesen. (Hof et al. 2014; Murray 1990)

Enterokokken sind intrinsisch resistent gegen alle Cephalosporine und Aminoglykoside (Enterokokkenlücke). Clindamycin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol sind ebenfalls

unwirksam. Fluorchinolone und Penicillin G wirken meist sehr schlecht. Sensibel sind die Enterokokken in der Regel gegenüber Glykopeptiden, Aminopenicillinen und Ureidopenicillinen. Durch von extern übertragende Resistenzgene und einer damit neu aufgetretenen Vancomycin-Resistenz haben nun einige Enterokokkenstämme einen deutlichen Selektionsvorteil. Erschwerend zeigen diese oft auch Resistenzen gegen Ampicillin und andere enterokokkenwirksame Antibiotika. Solche VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken) lassen sich nur noch mit Linezolid adäquat therapieren. (Suerbaum et al. 2016) In den letzten Jahrzehnten stieg die Bedeutung der Enterokokken als wichtiger und häufiger multiresistenter Erreger von nosokomialen Infektionen kontinuierlich an. (Sundsford und Willems 2010)

1.3.3 Multiresistente Erreger

1.3.3.1 Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Als MRSA wird ein als *S. aureus* klassifizierte Erreger mit einer mecA-Gen-vermittelten Resistenz gegen β -Lactamase-feste-Penicilline bezeichnet. Das mecA-Gen kodiert ein modifiziertes Penicillinbindeprotein (PBP2a). β -Lactam-Antibiotika können durch das veränderte Penicillinbindeprotein nicht mehr dessen Funktion blockieren und die antibiotische Wirkung bleibt aus. Ebenfalls als MRSA wird *S. aureus* mit mecA-Gen-Homologen eingestuft, wenn diese in der Lage sind vergleichbare Resistenzen auszulösen. (Knopf 2016; Hagel et al. 2015) Neben der Resistenz gegen β -Lactam-Antibiotika sind Resistenzen gegenüber anderen Antibiotikaklassen, wie Fluorchinolonen und Makroliden häufig. Es tritt somit meist eine Multiresistenz auf. MRSA-Infektionen sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, im Vergleich zu Infektionen mit einem sensiblen *S. aureus*. (Knopf 2016)

1.3.3.2 Extended spectrum beta lactamase (ESBL)

Als ESBL werden β -Lactamasen von gramnegativen Erregern bezeichnet, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind: Die enzymatische Inaktivierung von Cephalosporinen der dritten und vierten Generation und dass diese Aktivität durch β -Lactamase-Inhibitoren gehemmt werden kann. Neben den Cephalosporinen werden auch andere Penicillin-Derivate (Ampicillin, Piperacillin) inaktiviert. (Kaase und Kern 2012)

Die ESBL-Gene liegen auf Plasmiden, sind somit zwischen gramnegativen Bakterien austauschbar und können sich dadurch bei fast allen gramnegativen Spezies

manifestieren. Hauptsächlich sind ESBL bei *E. coli* und *K. pneumoniae* zu finden. (Hagel et al. 2015)

1.3.3.3 Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)

Im Jahr 2012 hat die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert-Koch-Institut (KRINKO) die Multiresistenz bei gramnegativen Stäbchen definiert: Leitsubstanzen zur Klassifikation sind Antibiotika, welche bei schweren Infektionen zum Einsatz kommen. Relevante Antibiotikagruppen sind die Acylureidopenicilline, Cephalosporine der zweiten bzw. dritten Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone. Als 3MRGN werden gramnegative Erreger bezeichnet, die gegen drei der o.g. Antibiotikaklassen resistent sind. 4MRGN zeigen gegen alle vier Klassen eine Resistenz. (Knopf 2016)

Ziel dieser Definition ist es auf Grundlage der Einteilung spezielle Hygieneempfehlungen zur Eindämmung und Vermeidung der Ausbreitung zu erstellen. Zu den Maßnahmen zählen unter anderem ein systematisches Screening sowie Sonderhygienemaßnahmen wie Einzelzimmerunterbringung, Schutzkittel, feste Pflegezuordnung, das Tragen eines Mund-Nasen-Schutz und patientenbezogener Geräteinsatz (z.B. Stethoskop). (Valenza 2019)

Da bei MRGN die Therapieoptionen deutlich eingeschränkt sind kommt es häufig zu einem Versagen der initialen empirischen Antibiotikatherapie, was mit einer höheren Letalität, einer längeren Verweildauer und höheren Kosten assoziiert ist. (Valenza 2019)

1.4 Antibiotika

1.4.1 β -Lactam-Antibiotika

Eine große und vielfältige Klasse der Antibiotika stellen die β -Lactam-Antibiotika dar. Charakteristisch ist das Vorkommen eines β -Lactam-Rings, einem zyklischen Amid, das einen Ring aus 5 Atomen formt. Alle β -Lactam-Antibiotika hemmen die bakterielle Zellwandsynthese durch irreversible Inhibition der Transpeptidasen, welche auch als Penicillin-Binde-Proteine (PBP) bekannt sind. β -Lactam-Antibiotika haben eine bakterizide Wirkung. (Aktories et al. 2017; Bush und Bradford 2016)

Die drei wichtigsten Gruppen der β -Lactam-Antibiotika sind Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme. Diese werden im Folgenden vorgestellt. (Wagenlehner et al. 2008b)

1.4.1.1 Penicilline

Flucloxacillin wird als einziger Vertreter der penicillinasefesten Isoxazolympenicilline heute noch eingesetzt. Im Gegensatz zu anderen Penicillinen können Isoxazolympenicilline nicht von β -Lactamasen gespalten werden. Es kann oral und parenteral verabreicht werden. Die Ausscheidung erfolgt nicht metabolisiert überwiegend über die Niere. (Aktories et al. 2017)

Die Aminopenicilline Ampicillin und Amoxicillin zeichnen sich durch eine zusätzliche Aminogruppe aus. Diese verleiht Stabilität gegen Amidase, ein von einigen gramnegativen Bakterien produziertes Enzym, welches die Penicillinseitenkette hydrolysiert. Des Weiteren ergibt sich dadurch ein besserer Schutz vor der Magensäure, was zu einer verbesserten oralen Bioverfügbarkeit von Ampicillin (50%) und Amoxicillin (90%) führt. Die renale Exkretion liegt bei beiden Antibiotika bei 70%. Dabei werden sie überwiegend unverändert ausgeschieden. Aminopenicilline sind wirksam bei *E. coli* und *P. mirabilis*, jedoch schwach wirksam bei anderen Enterobakterien und unwirksam bei *P. aeruginosa*. β -Lactamasen, häufig in *S. aureus* und in vielen Enterobakterien zu finden, können Aminopenicilline inaktivieren. Die Kombination mit β -Lactamase-Inhibitoren wie Sulbactam oder Clavulansäure verbessern die Effektivität gegenüber gramnegativen Erregern wie *E. coli*, *K. pneumoniae* und *Acinetobacter baumannii*. Ausgenommen sind allerdings AmpC β -Lactamase-produzierende Keime, beispielsweise *Enterobacter spp.* oder *Citrobacter spp.*. (Wagenlehner et al. 2008b; Betrosian und Douzinas 2009)

Unter den Acylureidopenicillinen ist Piperacillin der bekannteste Vertreter. Acylureidopenicilline besitzen im Vergleich zu den Aminopenicillinen stärkere polare Gruppen an der Aminogruppe. Der β -Lactamasen-Inhibitor Tazobactam wird häufig mit Piperacillin kombiniert und wirkt häufigen β -Lactamasen entgegen. Es besteht eine Wirklücke bei AmpC β -Lactamase-produzierenden Erregern. Piperacillin und Tazobactam sind im Verhältnis 8:1 aufeinander abgestimmt. Die renale Ausscheidung liegt bei etwa 70%. Wichtig für die Behandlung von nosokomialen komplizierten Harnwegsinfektionen ist die hohe Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam bei *P. aeruginosa*, *P. vulgaris* und andere Enterobakterien. (Wagenlehner et al. 2008b; Gin et al. 2007; Aktories et al. 2017)

1.4.1.2 Cephalosporine

Die Cephalosporine können mittels zwei Systemen klassifiziert werden: In ihrer Art der Applikation, in ihrer Entwicklungsgeneration und gemäß ihres antibakteriellen Spektrums. (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. 2019)

Die verschiedenen Gruppen unterscheiden sich in der Aktivität und der Wirkungspotenz gegen gramnegative Bakterien. Cephalosporine sind wirkungslos gegen intrazellulär wachsende Bakterien, Bakterien ohne Zellwand, Enterokokken („Enterokokkenlücke“), *Campylobacter jejuni* und *Clostridiotes difficile*. (Bönisch et al. 2016)

Hauptvertreter der ersten Gruppe ist Cephalexin, welches hauptsächlich gegen Staphylokokken wirksam ist und weniger gegen gramnegative Erreger, da die β -Lactamasen das Molekül hydrolysieren. Die Bioverfügbarkeit sowie die renale Ausscheidung betragen etwa 90%. Die erste Gruppe findet vor allem in der Prophylaxe von Harnwegsinfektionen Anwendung. (Wagenlehner et al. 2008b; Shahid et al. 2009)

Cephalosporine der zweiten Gruppe wie Cefuroxim und Cefotiam zeigen eine gesteigerte Stabilität gegenüber β -Lactamasen. Das gründet auf der Oximgruppe in Cefuroxim beziehungsweise der Thiazolgruppe in Cefotiam. Nach intravenöser Injektion beträgt die renale Ausscheidung von Cefuroxim 90% und die von Cefotiam 70%. Cefuroxim ist ebenfalls als orales Antibiotikum erhältlich: Cefuroxim-Axetil, ein Prodrug mit einer Bioverfügbarkeit von 40%. Im Vergleich zur ersten Gruppe sind Cephalosporine der zweiten Generation bei gramnegativen Bakterien vier- bis achtmal wirksamer, wobei Cefotiam effektiver gegen *E. coli*, *Klebsiella spp.* und *P. mirabilis* ist als Cefuroxim. Eine Wirklücke besteht bei *P. vulgaris*, *Morganella spp.* und *P. aeruginosa*. (Wagenlehner et al. 2008b)

Die wichtigsten Vertreter der Gruppe 3a Cephalosporine sind Cefotaxim und Ceftriaxon sowie Cefpodoximproxetil und Cefitibuten. Cefotaxim wird zu etwa 90% renal ausgeschieden. Ceftriaxon wird zu 45% biliär und zu 55% renal eliminiert. Cefpodoximproxetil und Cefitibuten unterscheiden sich hinsichtlich der Pharmakokinetik bei der Bioverfügbarkeit (40% zu 90%), während sie beide nahezu zu 100% renal eliminiert werden. Die Gruppe 3a der Cephalosporine sind stabiler gegenüber β -Lactamasen und sind dadurch etwa zehnmal potenter gegen gramnegative Bakterien verglichen mit den Cephalosporinen der zweiten Generation. Unwirksam sind die Cephalosporine der Generation 3a gegenüber Erregern mit ESBL-, AmpC- und

Carbapenemasen produzierenden Keimen. (Wagenlehner et al. 2008b; Chaudhry et al. 2019)

Ceftazidim zählt zu der Gruppe 3b und wird intravenös verabreicht. Ceftazidim unterliegt keinem relevanten Metabolismus und wird unverstoffwechselt zu 90% renal ausgeschieden. Das Wirkspektrum ähnelt dem der Gruppe 3a. Wichtigster Unterschied ist die gute Wirkung gegen *P. aeruginosa*. Gegenüber AmpC - β -Lactamasen, ESBL und Carbapenemasen ist Ceftazidim wirkungslos. (Wagenlehner et al. 2008b; Zasowski et al. 2015) Wichtigstes Antibiotikum der Gruppe 4 ist Cefepim. Die renale Exkretion beträgt 85%. Cefepim zeigt eine exzellente Wirkung gegen *P. aeruginosa* und eine hohe Stabilität gegenüber β -Lactamasen. (Wagenlehner et al. 2008b; Shahid et al. 2009)

1.4.1.3 Carbapeneme

Die Carbapeneme werden derzeit nur intravenös verabreicht, da sie bei Kontakt mit der Magensäure oder den Gallensäuren inaktiviert werden. Charakteristisch ist ein sehr breites antibakterielles Spektrum sowohl im grampositiven als auch im gramnegativen Bereich. Die drei wichtigsten Vertreter sind Meropenem, Ertapenem und Imipenem in Kombination mit Cilastatin. Carbapeneme zeichnen sich durch antibakterielle Wirkung gegenüber einer großen Mehrheit der β -Lactamase-produzierenden Erreger aus. Es beinhaltet auch die AmpC β -Lactamase, jedoch keine Metallo- β -Lactamasen. (Wagenlehner et al. 2008b)

In gramnegative Bakterien gelangen die Carbapeneme durch Porine. Nach dem Eindringen in das Zellinnere acetylieren sie die Penicillin-Binde-Proteine irreversibel und hemmen somit die Peptidoglykansynthese der bakteriellen Zellwand. Ein Grund für die gute antibakterielle Wirkung der Carbapeneme ist die Möglichkeit an viele verschiedene Penicillin-Binde-Proteine zu binden. (Papp-Wallace et al. 2011; Bönisch et al. 2016)

Imipenem muss mit dem spezifischen Inhibitor Cilastatin kombiniert werden, da es sonst durch die renale Dehydropeptidase 1 hydrolysiert wird. Meropenem besitzt einen 1 β -Methyl-Rest, welcher Stabilität vor der Dehydropeptidase 1 verleiht. Die renale Exkretion beträgt bei beiden Substanzen 70%. Unwirksam sind Meropenem und Imipenem bei MRSA, *E. faecium* und VRE. (Wagenlehner et al. 2008b; Papp-Wallace et al. 2011)

1.4.2 Fluorchinolone

Fluorchinolone spielen bei der Behandlung von komplizierten Harnwegsinfekten eine bedeutende Rolle. Die Einteilung der Fluorchinolone in vier Gruppen beruht auf dem

antibakteriellen Spektrum und den Hauptindikationen. Entlang der vier Gruppen werden im Folgenden die Fluorchinolone besprochen, die bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen zum Einsatz kommen. Die erste Gruppe beinhaltet unter anderem Norfloxacin und hat grundsätzlich nur limitierten Nutzen zur Therapie von Harnwegsinfekten. Die zweite Gruppe umfasst Wirkstoffe mit überwiegend gramnegativer Aktivität wie Ofloxacin und Ciprofloxacin. Levofloxacin ist ein Vertreter der dritten Gruppe und zeichnet sich durch ein gutes grampositives und verbessertes gramnegatives Wirkspektrum sowie mit Effektivität gegen atypische Keime aus. Moxifloxacin zeigt eine Verbesserung der antibakteriellen Aktivität in allen für Fluorchinolone typischen Bereichen, besonders bei grampositiven und atypischen, anaeroben Erregern, und gehört damit zur vierten Gruppe. (Aktories et al. 2017)

Ihre Wirkung entfalten die Fluorchinolone, indem sie zu einer Komplexbildung zwischen der bakteriellen DNA und den bakteriellen Topoisomerasen II (DNA-Gyrase) und IV führen und dadurch die räumliche Anordnung der DNA-Stränge stören. Der Zellzyklus wird angehalten und die DNA wird so weit destabilisiert, dass es zur Induktion der Apoptose in der Bakterienzelle kommt. Damit wirken Fluorchinolone vor allem bakterizid. Die antibakterielle Aktivität im Urin ist reduziert, da Fluorchinolone mit zweiwertigen Kationen weniger aktive bis inaktive Chelatkomplexe bilden. (Aktories et al. 2017)

Im Allgemeinen zeigen Fluorchinolone eine exzellente Bioverfügbarkeit von 60-100% sowie ein hohes Verteilungsvolumen. Auch bei intrazellulären Erregern kann eine ausreichend wirksame Konzentration erreicht werden. Die renale Ausscheidung unterliegt großen Schwankungen: Eine hohe renale Exkretion erreichen Levofloxacin (84%) und Ofloxacin (81%), Ciprofloxacin (43%) zeigt eine intermediäre renale Exkretion, während Moxifloxacin (20%) und Norfloxacin (20%) über eine ausgesprochen niedrige renale Ausscheidung verfügen. Fluorchinolone spielen auch bei der bakteriellen Prostatitis aufgrund ihrer guten Gewebepenetration eine wichtige Rolle. (Wagenlehner et al. 2008b; Papp-Wallace et al. 2011; Wiedemann und Heisig 2001; Heeb et al. 2011)

Da Fluorchinolone die Krampfschwelle senken treten auch häufig zentralnervöse Nebenwirkungen auf. Weitere Nebenwirkungen sind reversible Leberfunktionsstörungen, Hautreaktionen und allergische Reaktionen. Durch Einlagerung der Fluorchinolone in das Sehngewebe kommt es vor allem bei älteren Patienten häufig zu Tendopathien bis zu Sehnenrupturen. Dieses Nebenwirkungsprofil

fürte 2019 beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zu der Herausgabe eines Rote-Hand-Briefs, welcher zu einer Restriktion und strengen Indikationsstellung für Fluorchinolone führte. (Bönisch et al. 2016; BfArM 2019)

1.4.3 Aminoglykoside

Aminoglykoside entfalten ihre Wirkung, indem sie durch Bindung an die prokaryotischen Ribosomen die bakterielle Proteinbiosynthese beeinflussen. Durch Bindung an die 30S-Untereinheit kommt es zu einem Ablesefehler und es entstehen falsche Proteine. Es kommt zu Störungen beim Aufbau und Erhalt der bakteriellen Zellmembran und die Zelle lysiert letztendlich. Aminoglykoside wirken somit bakterizid. Sie werden nicht metabolisiert und nahezu vollständig renal eliminiert. (Bönisch et al. 2016) Aminoglykoside werden in Folge ihrer hydrophilen Eigenschaften schlecht resorbiert und müssen aktiv durch die Zellmembran transportiert werden. Durch die Akkumulation in den renalen Tubuluszellen eignen sich beispielsweise Gentamicin und Amikacin gut zur Behandlung von Pyelonephritiden. (Wagenlehner et al. 2008b; Papp-Wallace et al. 2011) Im Allgemeinen sind Aminoglykoside im Harntrakt hochwirksam, aber weniger nützlich bei Weichteil- und Unterleibsinfektionen aufgrund ihrer begrenzten Gewebepenetrationsfähigkeit. (Satlin et al. 2011)

Gentamicin ist das am häufigsten genutzte Aminoglykosid, da es eine verlässliche Wirkung gegen gramnegative Anaerobier besitzt. Amikacin kann eingesetzt werden, wenn gegen andere Aminoglykoside bereits Resistenzen vorliegen, da Amikacin weniger anfällig gegen Aminoglykoside inaktivierende Enzyme ist. (Gonzalez III und Spencer 1998) Aminoglykoside werden häufig aufgrund von synergistischen Effekte in Kombination mit anderen Antibiotika (z.B. Penicillinen) eingesetzt. (Bönisch et al. 2016) Die therapeutische Breite der Aminoglykoside ist gering. Nebenwirkungen umfassen unter anderem Nephrotoxizität und Ototoxizität. Während sich die Ototoxizität meist irreversibel zeigt, ist die Nephrotoxizität potenziell reversibel. (Gonzalez III und Spencer 1998; Aktories et al. 2017)

1.4.4 Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Seit über 30 Jahren wird Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP/SMX) bei Harnwegsinfektionen eingesetzt. Es handelt sich hierbei um eine Kombination aus Trimethoprim (Diaminopyrimidin) und Sulfamethoxazol (Sulfonamid) im Verhältnis 1 zu 5, das als Cotrimoxazol bezeichnet wird. Beide Substanzen inhibieren unterschiedliche

Schritte der Folsäuresynthese. Sulfamethoxazol ist ein Analogon der p-Aminobenzoessäure und somit ein kompetitiver Inhibitor des ersten Schritts der Synthese. Trimethoprim inhibiert die Dihydrofolatreduktase und somit die Konversion von Dihydrofolsäure in Tetrahydrofolsäure. Tetrahydrofolsäure ist ein wichtiger Cofaktor für die Folsäuresynthese. Durch diese sequenzielle Blockade zweier Enzyme eines Stoffwechselwegs, der vorrangig die Neubildung der DNA und RNA fördert, entsteht eine effektive bakterizide Wirkung. Die Kombination von TMP und SMX führt zu einem synergistischen Effekt. TMP/SMX ist sowohl als orale als auch als parenterale Darreichungsform verfügbar. (Masters et al. 2003; Aktories et al. 2017)

Beide Antibiotika werden gut absorbiert und Sulfamethoxazol wird zu etwa 85% renal ausgeschieden, 70% davon als in der Leber acetylierter Metabolit. Trimethoprim wird nicht verstoffwechselt und wird unverändert im Urin ausgeschieden. Damit werden im Urin, vor allem im unteren Teil des Harntraktes, hohe Konzentrationen erreicht. Das Wirkspektrum umfasst grampositive sowie gramnegative Erreger wie *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella spp.* und *Enterobacter spp.*. Keinen Effekt hat TMP/SMX auf die Gruppe der Pseudomonaden. (Wagenlehner et al. 2008b; Gupta und Stamm 2002)

1.4.5 Glykopeptide

Die beiden Glykopeptide Vancomycin und Teicoplanin, hemmen die Zellwandsynthese der Bakterien durch Bindung an Oligopeptide, die im Mureingerüst für die stabilisierende Quervernetzung verantwortlich sind. Dadurch wird die enzymvermittelte Polymerisation und Quervernetzung der Peptidoglykanstränge verhindert. Die Glykopeptide wirken bakterizid. Beide Antibiotika werden intravenös appliziert und zu 90% über die Niere ausgeschieden. Das Wirkspektrum beschränkt sich auf grampositive Keime wie beispielsweise Enterokokken und MRSA. Vancomycin kann zur Therapie einer *Clostridiotes difficile*-Infektion auch oral verabreicht werden und wirkt dann nur lokal im Magen-Darm-Trakt. (Wagenlehner et al. 2008b; Bönisch et al. 2016)

Bekannte Resistenzmechanismen sind eine Verdickung der bakteriellen Zellwand und daraus resultierender verminderter Penetration, sowie eine Veränderung der Zielstruktur und damit geringerer Affinität und verminderte Komplexbildung. (Aktories et al. 2017)

1.4.6 Fosfomycin

Bei unkomplizierten Harnwegsinfekten kann das orale Fosfomycin-Trometamol verabreicht werden. Es handelt sich hierbei um das Salz des Fosfomycin, welches als

Inhibitor der Zellwandsynthese wirkt. Als sterisches Analogon des Phosphoenolpyruvats blockiert Fosfomycin die Pyruvyltransferase, welche ein Schlüsselenzym der Peptidoglykan-Synthese ist. Fosfomycin wirkt bakterizid. Fosfomycin ist wirksam gegen gramnegative und grampositive Erreger, zeigt jedoch einen geringeren Effekt auf *Morganella morganii*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* und *E. faecium*. (Reffert und Smith 2014; Aktories et al. 2017; Silver 2017)

Die orale Verfügbarkeit beträgt 40% und etwa 90% werden unverstoffwechselt wieder über die Niere ausgeschieden. Die hohen Konzentrationen im Urin und die lange Halbwertszeit sind nützliche Eigenschaften bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen. (Raz 2012) Weitere Vorteile von Fosfomycin sind ein hohes Verteilungsvolumen, die Fähigkeit Biofilme zu penetrieren, da es nicht durch die negativen Polysaccharide der Glykokalix beeinflusst wird, und die Beeinflussung der Anheftung von Bakterien an die Urothelzellen. (Reffert und Smith 2014; Raz 2012)

1.5 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Die Feststellung und Entwicklung des Antibiotikaverbrauches, des Erregerspektrum sowie des Resistenzniveaus sind wichtige Bestandteile des Antibiotic Stewardship. In dieser Arbeit wurden die erhobenen Daten ausgewertet und analysiert und im Vergleich zu anderen Standorten in Deutschland und im internationalen Vergleich bewertet. Folgende Fragen sollten im Rahmen dieser Arbeit beantwortet werden:

- Wie ist der Status quo des Antibiotikaverbrauch? Zeigte der Antibiotikaverbrauch in der Urologie des Universitätsklinikums Gießen einen Anstieg des Antibiotikaverbrauchs?
- Gab es Änderungen in der Applikationsart oder in der Zusammensetzung der Antibiotikagruppen?
- Wie setzt sich das Erregerspektrum zusammen? Gab es Unterschiede zwischen stationär und ambulant gewonnenen Proben und zwischen Urin und nicht-Urinproben? Zeigte sich im zeitlichen Verlauf eine Veränderung des Erregerspektrums?
- Wie ist die Resistenzlage der uropathogenen Erreger aus Urinproben? Gab es im zeitlichen Verlauf Veränderungen des Resistenzniveaus?
- Wo steht die Urologie des Universitätsklinikums Gießen bei o.g. Punkten im nationalen und internationalen Vergleich?

2 Material und Methoden

2.1 Antibiotikadaten

Der stationäre Antibiotikaverbrauch wurde durch zwei unterschiedlich erhobene Datensätze ermittelt. Die Ermittlung des Antibiotikaverbrauches unterschied sich methodisch deutlich zwischen den Jahren 1992 bis 2008 und 2010 bis 2017. Die beiden Zeitintervalle werden deswegen getrennt dargestellt. Im Jahr 2009 konnten für keinen Datensatz realistische Ergebnisse ermittelt werden. Diese Datenlücke erklärt sich durch eine Softwareumstellung. Aufgrund der unzureichenden Datenlage wurde das Jahr 2009 nicht in die Analyse des Antibiotikaverbrauchs mit einbezogen.

2.1.1 Antibiotikaverbrauch von 1992 bis 2008

Es konnten Daten zum Antibiotikaverbrauch zwischen 1992 und 2008 erhoben werden. Diese ergeben sich aus den Medikamentenbestellungen der Stationen an die Krankenhausapotheke und sind in Halbjahren gelistet. Das Bestellsystem des Universitätsklinikums Gießen bezieht sich bei der Verteilung der bestellten Waren immer auf eine Ebene (Stockwerke). Daher enthält die ermittelte Antibiotikamenge nicht nur den Verbrauch der urologischen Stationen, sondern auch den Verbrauch der Abteilungen, welche sich auf derselben Ebene befinden. Dabei handelt es sich um die Stationen der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und der Herz- und Gefäßchirurgie.

2.1.2 Antibiotikaverbrauch von 2010 bis 2017

Der Antibiotikaverbrauch von 2010 bis 2017 wurde mit Hilfe der Krankenhaussoftware erfasst. Die für den einzelnen Patienten verschriebenen Medikamente wurden der KAOS-Software (Klinisch-Administratives-Organisations-System) entnommen. Die KAOS-Kliniksoftware war von 2009 bis 2017 die Software des Universitätsklinikums Gießen für das klinische Patientenmanagement.

Im KAOS wurde im so genannten „F7-System“ analog zum Führen von Papier-basierten Patientenakten („Kurven“) tagesgenau Verordnungen, Messungen und Patiententermine geführt. Die Medikamentenverordnungen, insbesondere die Verordnungen von Antibiotika, waren hierbei in Zeilen eingetragen mit dem Namen des Medikaments, der Dosierung, des Verabreichungsschemas und der Applikationsart. Zudem waren Vermerke möglich wie z.B. „prä-OP“, oder „bis zum Entfiebern“, oder „testgerecht“.

Durch die KAOS-Eingabeweise mittels des so genannten „F7-System“, bei welchem von der Apotheke und den ärztlichen Mitarbeitern für jeden Patient die Medikation einzeln und manuell eingegeben wurde, zeigt sich der tatsächliche stationäre Antibiotikaverbrauch. Beim Zusammenführen der „F7-Listen“ aller Patienten entsteht eine Aufstellung aller verschriebenen Medikamente im entsprechenden Zeitintervall. Als Zeitintervall wurden zunächst Halbjahre gewählt: Jeweils vom 01. Januar bis 30. Juni und vom 01. Juli bis 31. Dezember.

Im ersten Schritt wurden die Medikamente der oben erwähnten zusammengeführten F7-Listen hinsichtlich ihrer Applikationsart in orale und intravenös verabreichte Medikamente sortiert und unterteilt. In allen Listen wurden alle anderen medikamentösen Anordnungen (z.B. Beta-Blocker, Heparine, Antidiabetika) händisch entfernt. Häufig wurde die Antibiotikagabe durch das medizinische Personal zusätzlich mit Handlungsanweisungen oder Erklärungen kommentiert. So wurde beispielsweise die Dauer der Antibiotikatherapie, der verantwortliche Arzt oder die Antibiose als perioperative Prophylaxe eingetragen. Dadurch wurden die Antibiotika nicht in einer Zeile zusammengefasst, sondern jeweils einzeln ausgegeben. So musste nach Export beispielsweise die Verordnung von Cefuroxim 1500mg i.v. und Cefuroxim 1500mg i.v. mit dem Kommentar „Nach Rücksprache als peri-OP“, welche dasselbe Antibiotikum in der gleichen Dosis beinhaltet zusammengefasst werden. Das Zusammenfassen der einzelnen Zeilen desselben Wirkstoffs, Handelsnamen und Dosierung, erfolgte deshalb händisch.

Im nächsten Schritt wurde die Wirkstoffmenge der einzelnen Antibiotika addiert. Dieser Schritt erfolgte ebenfalls manuell, da unterschiedliche Handelsnamen sowie Dosierungen der Antibiotika in den Excel-Tabellen enthalten waren. Insgesamt ergibt sich so eine detaillierte, patientengenaue Aufstellung des stationären Antibiotikaverbrauchs.

2.1.3 Defined Daily Doses

Das Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)/ Defined Daily Dose (DDD)-Klassifikationssystem ist die Standardmethode zur Erhebung des weltweiten Antibiotikaverbrauchs. Dieser Index und die damit verbundene Berechnung der DDDs werden jährlich aktualisiert. Zur Vereinheitlichung wurde der Antibiotikaverbrauch der Urologie des UKGM unter Zuhilfenahme des aktuellen ATC/DDD-Index in Defined Daily Doses umgerechnet.

Zur Berechnung der DDD wurde folgende Formel angewendet:

$$\text{Anzahl der Tagesdosen (DDD)} = \frac{\text{Gesamtmenge des Wirkstoffes in g}}{\text{DDD in g}}$$

Den einzelnen Antibiotika werden, unter Berücksichtigung der Applikationsart, definierte Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD) als Messgröße für den Antibiotikaverbrauch zugeordnet. Die DDD ist die angenommene mittlere tägliche Einnahmedosis (Erhaltungsdosis) für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen. Die DDD ist dabei eine rein rechnerische Größe. Die tatsächlich verordnete oder empfohlene (Tages-) Einzeldosis entspricht nicht unbedingt der festgelegten DDD. Die Rechengröße definierte Tagesdosis (DDD) kommt beispielsweise bei Analysen zum Kostenvergleich, Berechnung der Krankheitsprävalenz und Beurteilung der Arzneimittelversorgung zum Einsatz.

Die Antibiotikaverbrauchsdichte gibt den Antibiotikaverbrauch in Relation auf 100 Patiententage bzw. 100 Fälle an. In der Arbeit wird die Defined Daily Doses (DDD/100 Patienten) als Rechen- und Bezugsgröße verwendet. (Robert Koch-Institut (RKI) 2013; Grimmsmann und Himmel 2011)

Im Anhang werden die für die Arbeit verwendeten DDD aufgeführt (Tabelle 26).

2.2 Erreger- und Resistenzdaten

2.2.1 Allgemeines

Die Erreger- und Resistenzdaten wurden aus dem System des Instituts für medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Gießen erhoben. Alle Patientenproben wurden hier erfasst, bearbeitet und analysiert. Zunächst wurde hierzu das Mikrobiologie-Labor-EDV-Programm LDS benutzt. Ab dem ersten Quartal 2015 wurde zu Swisslab (mittlerweile Nexus AG, Deutschland) gewechselt, wobei die alten Daten importiert wurden.

Die mikrobiologischen Befunde aller Proben der Urologie im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2017 wurden aus Swisslab mittels Datenbank-Abfrage (MySQL) exportiert und als Excel-Tabellen zur Verfügung gestellt.

Die exportierten Tabellen enthalten hierbei standardmäßig folgende relevante Felder (siehe Tabelle 2). Patientennamen und Geburtsdatum waren auch enthalten, wurden direkt nach dem Export aus Gründen des Datenschutzes gelöscht.

Tabelle 2: Inhalt der exportierten Excel-Dateien mittels MySQL-Abfrage

Abfragekürzel	Bedeutung
AUFTRAGNR	Labornummer in LDS/Swisslab, die bei Erstellung eines Laborauftrags vergeben wird
AUFTRAGDAT	Auftragsdatum
LAUF	Laufnummer, über die Fälle bestimmten Teilbereichen des Labors oder auch bestimmten Einsendern etc. zugeordnet werden können
PATISTAMMNR	Stamnummer des Patienten, wird von der Krankenhaus-EDV eindeutig für jeden Patienten einmal vergeben
PATIFALLNR	Wird vom Krankenhaus für jeden Fall einmalig vergeben
ALTER	Alter des Patienten in Jahren
SEX	Geschlecht
EINSCODE	Über diesen Code wird die Probe der einsenden Station/Ambulanz zugeordnet
ERFASSDAT	Zeitpunkt an dem ein Ergebnis in Swisslab erfasst wurde
SCHEINID	Interne Labornummer, welche bei Erhalt einer Probe im Labor vergeben wird (manche Proben werden geteilt, um sie in mehreren Laborbereichen auf unterschiedliche Analysen untersuchen zu können)
LABEINDAT	Eingangsdatum der Probe im Labor
ABNAHMEDAT	Abnahmedatum der Probe am Patienten (falls durch Einsender angegeben)

Anhand der Konfiguration der MySQL-Abfrage können zusätzliche Felder in der Swisslab-Datenbank, und damit Bestandteile der mikrobiologischen Befunde abgefragt werden. Die für unsere Zwecke zusätzlich abgefragten Felder sind in Tabelle 3 gelistet:

Tabelle 3: Abgefragte Antibiotikatestungen mithilfe der MySQL-Abfrage

Code	Bedeutung	Code	Bedeutung
mgikeim	Spezies-Bezeichnung von kulturell angezüchteten Erregern		
	Antibiotika-Testungen bei kulturell angezüchteten Bakterien:		Antibiotika-Testungen bei kulturell angezüchteten Bakterien:
mgicep	Cefepim	mgilev	Levofloxacin
mgimp	Imipenem	mgiams	Ampicillin/Sulbactam
mgicez	Cefazolin	mgiamc	Amoxicillin/Clavulansäure
mgicn	Cephalexin	mgipen	Penicillin
mgictx	Cefotaxim	mgivan	Vancomycin
mgicxm	Cefuroxim	mgicli	Clindamycin
mgimem	Meropenem	mgifoso	Fosfomycin
mgiofx	Ofloxacin	mgivery	Erythromycin
mgiamp	Ampicillin	mgifu	Flucloxacillin
mgicaz	Ceftazidim	mgilin	Linezolid
mgicpo	Cefpodoxim	mgirifa	Rifampicin
mgicro	Ceftriaxon	mgipt	Piperacillin/Tazobactam
mgigen	Gentamicin	mgicpi	Piperacillin/Combactam
mgitob	Tobramycin	mgitig	Tigecyclin
mgitet	Tetracyclin	mgitpl	Teicoplanin
mgimox	Moxifloxacin	mgicmp	Chloramphenicol
mgipip	Piperacillin	mgimtr	Metronidazol
mgicip	Ciprofloxacin	mgiamk	Amikacin
mgisxt	Trimethoprim/Sulfamethoxazol	mgiazt	Aztreonam

Die Ergebnisse der Resistenztestungen wurden als Sensibel (S), Intermediär (I) oder Resistent (R) ausgegeben. Die minimale Hemmkonzentrationen (MHKs) wurden nicht exportiert, da für die weitaus größte Zeit diese nicht routinemäßig bestimmt und notiert wurden.

Die Menge von Isolaten (Analytcode mgimeng) wurde nicht mit exportiert, da sie für die Resistenzanalyse nicht von Belang ist. Die Reihenfolge und Zusammensetzung der Antibiotikatestungen (Analytcodes) unterschieden sich in den extrahierten Excel-Tabellen jedes Halbjahr, sodass die Zusammenfassung der Resistenzen händisch erfolgte. Eine Resistenzanalyse wurde für folgende Erreger in Urinproben durchgeführt: *E. coli*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *S. aureus*, *Proteus spp.* und *Enterobacter spp.*.

Da nicht immer alle Keime hinsichtlich ihrer Sensibilität auf alle verfügbaren Antibiotika getestet wurden, stimmt die Anzahl der Testungen der verschiedenen Antibiotika auf die Erreger nicht mit der Anzahl der insgesamt erfassten Keime überein. Breitspektrumantibiotika wie Cefepim (Cephalosporin der vierten Generation) wurden häufig nur getestet, wenn bereits Resistenzen gegen Cephalosporine früherer Generationen erkannt wurden.

Das getestete Antibiotikapaneel wurde im zeitlichen Verlauf mehrfach angepasst. Die Cephalosporine Cefazolin und Cephalexin und Ceftriaxon wurden seit 2017 nicht mehr routinemäßig getestet. Ofloxacin wurde seit 2007 nicht mehr getestet. Die Testung auf Moxifloxacin wurde, bis auf einige Ausnahmen, 2012 eingestellt. Levofloxacin wurde erst ab dem zweiten Halbjahr 2007 getestet. Bei den β -Lactam-Antibiotika wurde Amoxicillin/Clavulansäure bis 2007 getestet. Die Piperacillin/Combactam-Resistenz wurde von 2004 bis ins erste Halbjahr 2008 getestet, dann wurde die Testung auf Piperacillin/Tazobactam umgestellt. Die beiden Antibiotika können als äquivalent betrachtet werden und wurden daher für die Auswertung der Resistenzen als ein Präparat zusammengefasst, somit sind bei den Resistenzen die Bezeichnungen Piperacillin mit Combactam/Tazobactam und Piperacillin/Tazobactam als gleich anzusehen.

Der Anteil der resistenten Erreger wurde bestimmt, indem für jedes Halbjahr die Anzahl der Proben mit resistent getesteten Erregern durch die Gesamtzahl aller getesteten Erreger geteilt wurde.

Die Trennung der Erreger in stationär und ambulant wurde mithilfe der Einsendecodes im System der Mikrobiologie durchgeführt. Ambulante Proben und die daraus erfassten Keime und Antibiogramme wurden im System der Mikrobiologie mit dem Einsendecode (mgilds)UroA bezeichnet. Keime aus dem stationären Setting wurden mit dem Kürzel (mgilds)Uro2 (urologische Stationen 1 und 2) oder (mgilds)Uro4 (urologische Station 4)

registriert. Ab dem ersten Quartal 2015 und der Umstellung des EDV-Programms auf Swisslab wurden Keime aus dem ambulanten Setting mit den Einsendecodes URO-A (URO-A-ALLG, URO-A-XONK, ZNA-A-NURO, URO-A-PRIV, URO-A-DYNA, URO-A-URAN, URO-A-KIND) registriert. Die Keime, die stationär erfasst wurden, wurden mit den Einsendecodes URO-S-NITZ und URO-S-LICH bezeichnet.

2.2.2 Unterteilung der Erreger in Gruppen

Die verschiedenen Erreger wurden teilweise in Gruppen zusammengefasst. Bei einem Teil der Erreger wurde nach Bestimmung der Spezies keine weiterführende Analyse durchgeführt. Dadurch wurden Erreger beispielsweise nicht vollständig als *K. pneumoniae* identifiziert, sondern nur mit ihrer Speziesbeschreibung *Klebsiella spp.* bezeichnet und gespeichert.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Keime in Gruppen

Gruppe der Pseudomonaden	Gruppe der Enterobacter
Pseudomonas aeruginosa	Enterobacter aerogenes
Pseudomonas mendocina	Enterobacter asburiae
Pseudomonas oryzihabitans	Enterobacter cancerogenus
Pseudomonas putida	Enterobacter cloacae
Pseudomonas stutzeri	Enterobacter cloacae ssp. cloacae
Pseudomonas	Enterobacter spp.
-	Enterobacter
Gruppe der Klebsiellen	Gruppe Proteus
Klebsiella oxytoca	Proteus mirabilis
Klebsiella pneumoniae	Proteus vulgaris
Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae	Proteus spp.
Klebsiella spp.	Proteus
Klebsiella	-

Die Keime wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: Eine Gruppe besteht aus Keimen, welche in Urinproben (mUR) nachgewiesen wurden. Die zweite Gruppe, im Folgenden als

„NonUrin“ bezeichnet, beinhaltet alle Keime, die aus anderen Arten bzw. Methoden der Probengewinnung isoliert werden konnten. Dabei handelt es sich um Abstriche/Gewebe (mVA), Blutkulturen (mBK), Sekrete/STD-Proben/Ejakulat (mMY), Sputum (mSP) und Proben aus dem Screening von Patienten (mSC).

2.2.3 Copy strains

Wenn ein Patient im Verlauf seines stationären Aufenthaltes oder bei mehreren Behandlungen mehrere Proben abgibt, welche positiv auf den gleichen Keim getestet werden, kommt es zu Mehrfachzählung dieses Keims. Um diese statistische Verzerrung zu vermeiden wurden „copy strains“ ausgeschlossen.

Als Definition der „copy strains“ wurde der erste Keim eines Stammes pro Patienten pro Kalenderquartal festgelegt. Bei Stämmen, welche zur exakt gleichen Zeit in das System eingetragen wurden, wurde der resistenter Keim eingeschlossen. Die „copy strains“ wurden erfasst, nachdem die Keime in stationär und ambulant und in Urin und in NonUrin aufgeteilt wurden. „Copy strains“ wurden aus der Liste der Keime entfernt.

2.3 Multiresistente Keime

Damit ein Keim als multiresistent gewertet werden kann müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein: Je nach Definition gibt es Leitsubstanzen, welche eine Multiresistenz anzeigen oder die Erreger müssen gegenüber verschiedenen Wirkstoffgruppen resistent sein. (Siehe Einleitung 1.4.3)

Als Leitsubstanz für ESBL wurde Cefotaxim gewertet. ESBL wurde bei *E. coli*, *Klebsiella spp.* und *Proteus spp.* erfasst. Vor allem in den ersten Jahren der Erhebung wurde oft beim Nachweis der Sensibilität eines Erregers auf Cephalexin und/oder Cefuroxim nicht mehr weiter auf Cefotaxim getestet. Somit wird die Diskrepanz zwischen der Anzahl der auf Cefotaxim getesteten Keime und der Gesamtanzahl der isolierten Keime erklärt. In diesen Fällen kann auch von einer Sensibilität gegenüber Cefotaxim ausgegangen werden. Um den Anteil an Cefotaxim-resistenten Erregern zu errechnen, wurde daher die Gesamtanzahl der Keime angewandt.

Bei MRSA wurden die Leitsubstanzen Methicillin oder Oxacillin nicht getestet, deshalb wurde *S. aureus* bei Resistenz auf Flucloxacillin als MRSA gezählt.

Für die Klassifikation als MRGN müssen die Voraussetzungen nach Tabelle 5 erfüllt sein:

Tabelle 5: Klassifizierung MRGN des RKI (KRINKO 2019)

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobacteriaceae		Pseudomonas spp.	
		3MRGN	4MRGN	3MRGN	4MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin / Tazobactam	R	R	a	R
3./4. Generation Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R	a	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S	R	a	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R	a	R

S= sensibel; R=resistent; a=Nur eine der vier Antibiotikagruppen wirksam (sensibel)

Erfasst wurde die MRGN-Klassifikation bei *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* und *Pseudomonas spp.*. Bei der Klassifikation als MRGN gibt es bei Cephalosporinen und den Carbapenemen jeweils zwei Leitsubstanzen (Cefotaxim und Ceftazidim sowie Imipenem und Meropenem). Wenn eine der beiden Substanzen als resistent oder intermediär gewertet wurde, wurde die ganze Antibiotikagruppe als resistent gewertet. (KRINKO 2012, 2019) *Proteus spp.* besitzt eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Imipenem. Deshalb wurde nur bei einer Testung als resistent (und nicht bei intermediär) die Gruppe der Carbapeneme auch als resistent gewertet.

Seit dem 01.01.2019 gilt eine neue Definition: Als intermediär getestete Erreger sollen wie sensibel getestete behandelt werden. Davor wurden alle intermediären Erreger wie resistente Erreger gewertet. Zur Erhaltung der Vergleichbarkeit verschiedener Jahrgänge wurde bei der Erfassung der MRGN-Klassifikation in dieser Arbeit die Definition bis 2019 angewandt.

2.4 Richtlinien zur Beurteilung der Resistenzen

Die Bewertungsstandards für Breakpoints im Institut für Mikrobiologie des Universitätsklinikums wurden ab dem Jahr 2010 nach den EUCAST-Richtlinien sowie des nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitees (NAK) Deutschland übernommen. Vor 2010 wurden die Bewertungsstandards für Breakpoints des CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) genutzt. Innerhalb der erfassten 15 Jahre kam es zu Änderungen der Interpretationsstandards, beispielsweise durch neue Grenzwerte. Die erhobenen Daten beziehen sich immer auf die aktuellen Standards im Jahr, in welchem sie getestet wurden.

2.5 Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie

Die Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie des Universitätsklinikums Gießen verfügt über 47 Planbetten verteilt auf insgesamt drei Stationen. Durchschnittlich werden die stationären und ambulanten Patienten von 16 Ärzten behandelt und betreut. Insgesamt wurden von 2005 bis 2017 211.602 Patienten in der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie behandelt. 35.443 (17%) Patienten davon im stationären und 176.159 (83%) im ambulanten Bereich. Mithilfe des krankenhausinternen Abrechnungssystems konnten das Patientenaufkommen für die Jahre 2005 bis 2017 im Jahresintervall dargestellt werden.

2.6 Bezugsgrößen

Da das Patientenaufkommen nur im Jahresintervall vorlag, wurden der Antibiotikaverbrauch von 2010 bis 2017 ebenfalls in Jahren (aus Halbjahren) zusammengefasst und dann in DDD pro 100 Patienten umgerechnet (DDD/ 100 Patienten). Um die Bezugsgröße Patientenaufkommen für die Entwicklung des Keimspektrums zu nutzen, wurden für die Analyse der Entwicklung des Keimspektrums die Jahre 2003 und 2004 gestrichen und die Halbjahre ebenfalls in Jahre zusammengefasst. Dann erfolgte die Umrechnung in Keime pro 100 Patienten (Keime/100 Patienten).

2.7 Statistik

Alle Analysen und Berechnungen erfolgten mithilfe der Statistiksoftware SPSS Statistics 25 (IBM) und Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2003. Das Signifikanzniveau wurde mit einem Alpha von 5% festgelegt bei zweiseitiger Testung.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden beim Antibiotikaverbrauch, bei der Entwicklung der Keimzahlen und bei den Resistenzen (in Prozent), der Mittelwert (MW), der Median, das 95%-Konfidenzintervall (KI) sowie der Standardfehler (SE) und die Standardabweichung (SD) angegeben.

Für die Korrelation (r , p) wurde der Test nach Pearson angewendet. Bei Nichterfüllung der erforderlichen Voraussetzungen wurde auf den Rangfolgenkorrelationstest nach Spearman/Rho ausgewichen. Voraussetzung für den Pearson-Korrelationstest sind:

1. Metrisch skalierte Daten
2. Keine extremen Ausreißer
3. Linearer Zusammenhang der Variablen
4. Bivariate Normalverteilung

Ausreißer wurden graphisch ermittelt und definiert als Werte mit mehr als der 3-fachen Länge der Boxplots. Der lineare Zusammenhang wurde ebenfalls mittels eines Streudiagramms graphisch geprüft. Der Kolmogorow-Smirnow-Test (KS-Test) kam zur Testung auf Normalverteilung zum Einsatz.

Bei der einfachen linearen Regression wurde die Zeit als unabhängige Variable (Ursache/Stellgröße) gewählt. Als abhängige Variable (Wirkung/Messgröße) fungierte jeweils der Antibiotikaverbrauch, die Keimzahlen und die Resistenz (in Prozent). Eine einfache lineare Regression wurde bei einer positiven Korrelation nach Pearson durchgeführt. Von einer linearen Korrelation wurde nur dann ausgegangen, wenn auch eine klare graphische Entwicklung nachzuweisen war.

Bei optischen klarem linearen Zusammenhang und signifikanter Korrelation in der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman wurden die Worte „optischer“ Anstieg/Abfall oder „tendenzieller“ Anstieg/Abfall genutzt, um zu verdeutlichen, dass es sich hierbei nicht um eine signifikante Korrelation nach Pearson mit folgender linearer Regression handelt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenaufkommen der Urologie

Um eine Bezugsgröße für den Antibiotikaverbrauch und für die Entwicklung des Keimspektrums hinzuzuziehen, wurde mithilfe des krankenhausinternen Abrechnungssystems das Patientenaufkommen für die Jahre 2005 bis 2017 im Jahresintervall erhoben. Die Anzahl der ambulant und stationär behandelten Patienten konnte so getrennt erfasst werden.

Insgesamt wurden von 2005 bis 2017 211.602 Patienten in der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie behandelt. 35.443 (17%) Patienten davon im stationären und 176.159 (83%) im ambulanten Bereich.

Optisch und mittels der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman zeigt sich, im zeitlichen Verlauf, bei der Gesamtanzahl ($r_{sp} = 0,99$; $p_{sp} = <0,001$) und bei den ambulanten Patienten ($r_{sp} = 0,98$; $p_{sp} = <0,001$) ein Anstieg des Patientenaufkommens pro Jahr (siehe Abbildung 1).

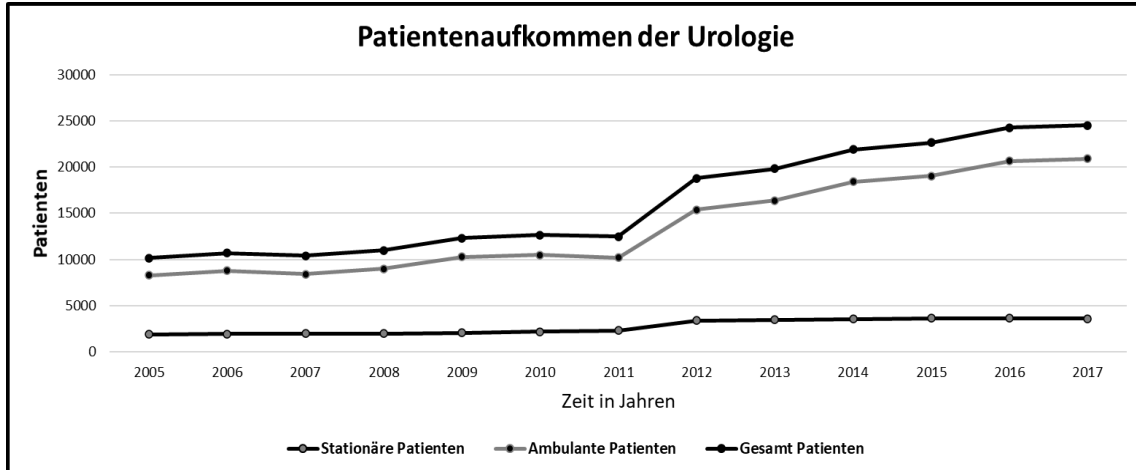


Abbildung 1: Patientenaufkommen in der Urologie

3.2 Antibiotikaverbrauch 1992 bis 2008

Der Antibiotikaverbrauchsdatensatz von 1992 bis 2008 ergibt sich durch die Zusammenfassung der Medikamentenbestellungen der Stationen an die Apotheke.

3.2.1 Antibiotikagesamtverbrauch

Im Beobachtungszeitraum von 1992 bis 2008 wurden insgesamt 102.223 DDD verabreicht, davon wurden 72% (73.999 DDD) oral und 28% (28.224 DDD) parenteral appliziert.

Die Antibiotikagruppen mit dem größten Anteil am Gesamtverbrauch waren Antibiotika, die in den Folsäuremetabolismus eingreifen (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) mit 29% (29.934 DDD) gefolgt von den Fluorchinolonen (26.931 DDD) und den Penicillinen (22.152 DDD). Zusammen mit den Cephalosporinen (16.943 DDD) und den Aminoglykosiden (2.424 DDD) machten diese fünf Wirkstoffgruppen 96% des Antibiotikagesamtverbrauchs aus (siehe Abbildung 2).

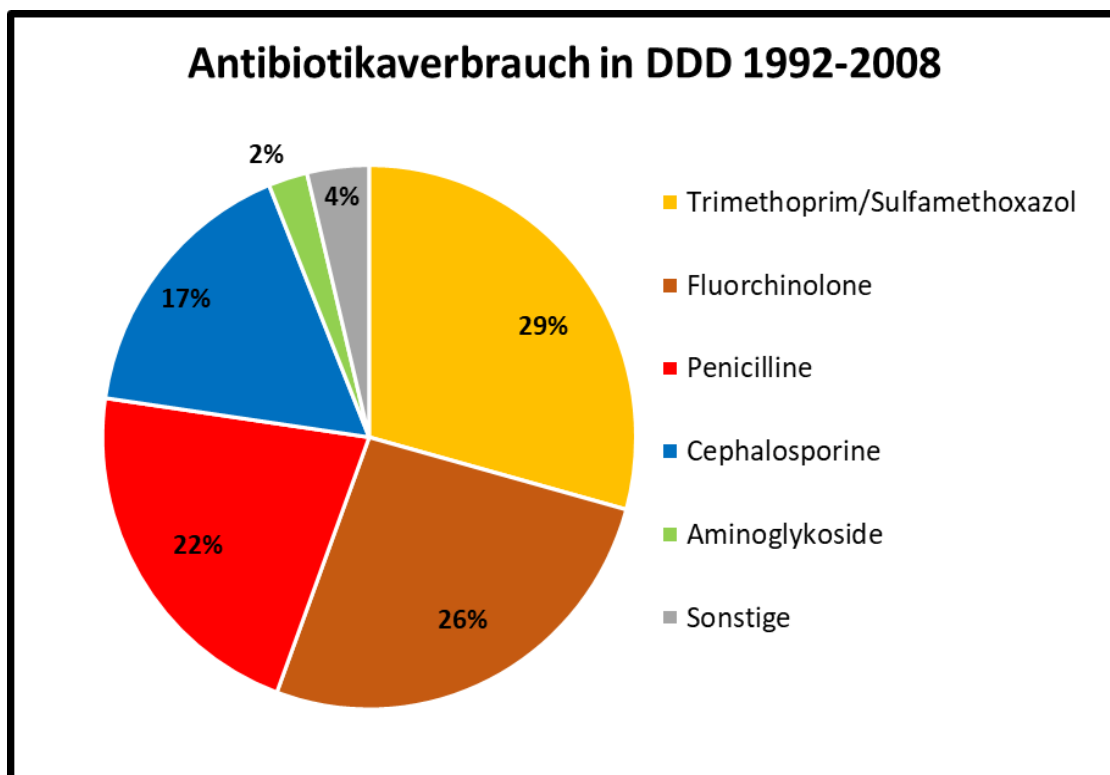


Abbildung 2: Antibiotikaverbrauch in Wirkstoffgruppen

In die Gruppe „Sonstige“ wurden Antibiotikagruppen zusammengefasst, welche einen Anteil von weniger als 2% des Gesamtverbrauchs ausmachten. Dazu gehören unter anderem Carbapeneme 1,18% (1.201 DDD), Nitroimidazole 0,84% (862 DDD) und Makrolide 0,49% (499 DDD).

Bei der oralen Darreichungsform waren Trimethoprim/Sulfamethoxazol (26.893 DDD, 36%) und die Fluorchinolone (36%, 26.635 DDD) die mit Abstand am häufigsten verordneten Antibiotikagruppen. Ebenfalls häufig wurden orale Penicilline (23%, 17.242 DDD) eingesetzt. Cephalosporine (3%, 2.064 DDD) wurden verhältnismäßig nur selten oral verabreicht.

Bei der parenteralen Darreichungsform der Antibiotika waren die Cephalosporine 53% (14.878 DDD) die mit Abstand am häufigsten eingesetzte Wirkstoffklasse. Neben den Penicillinen (17%, 4.909 DDD) wurden ebenfalls TMP/SMX (11%, 3.040 DDD) und Aminoglykoside (9%, 2.424 DDD) verhältnismäßig häufig appliziert.

Fluorchinolone wurden fast ausschließlich oral (99%) eingesetzt. Den Hauptanteil der oralen Applikation erfolgte durch die Wirkstoffe Ofloxacin (78%, 20.747 DDD) und Levofloxacin (14%, 3.679 DDD). Lediglich 300 DDD Ciprofloxacin (1%) wurden innerhalb des Beobachtungszeitraums an intravenös verabreichten Fluorchinolonen erfasst.

Bei den Penicillinen (22.152 DDD) wurden 78% oral und 22% parenteral verabreicht. Das am häufigsten verabreichte Penicillin war Ampicillin/Sulbactam (70%, 15.460 DDD), davon 80% oral und 20% parenteral. Nach Ampicillin/Sulbactam war Piperacillin/Tazobactam (4%, 866 DDD) das am zweihäufigsten parenteral verschriebene Penicillin.

Die zweite Gruppe (54%) war die am häufigsten verabreichte Gruppe der Cephalosporine (16.943 DDD). Die Gruppe 3a (32%) wurde am zweithäufigsten eingesetzt. Die Wirkstoffe Cefuroxim (46%, 7.743 DDD) und Cefotaxim (28%, 4.714 DDD) wurden bei den Cephalosporinen am häufigsten verwendet. Cephalosporine der ersten und vierten Generation wurden hingegen nur sehr selten eingesetzt.

Insgesamt wurden 40 verschiedene Wirkstoffe eingesetzt. Der am häufigsten verabreichte Wirkstoff war Trimethoprim/Sulfamethoxazol (29%, 29.934 DDD). Am zweithäufigsten wurde das Fluorchinolon Ofloxacin (20%, 20.747 DDD) verabreicht. Ampicillin/Sulbactam (15%, 15.460 DDD) und die beiden Cephalosporine Cefuroxim (8%, 7.743 DDD) und Cefotaxim (5%, 4.714 DDD) wurden ebenfalls häufig verwendet.

3.2.2 Antibiotikaverbrauch im zeitlichen Verlauf 1992-2008

Innerhalb des Beobachtungszeitraum von 01.01.1992 bis 31.12.2008 wurden durchschnittlich 6.013 DDD pro Jahr bzw. 3.007 DDD pro Halbjahr erfasst. Beim Antibiotikagesamtverbrauch pro Halbjahr zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Ebenfalls blieb die Menge an oral verabreichten Antibiotika konstant. Bei den parenteral verabreichten Antibiotika ($r_{sp} = 0,79$; $p_{sp} = <0,001$) konnte, wie in Abbildung 3 visualisiert, ein tendenzieller Anstieg des Verbrauchs nachgewiesen werden.

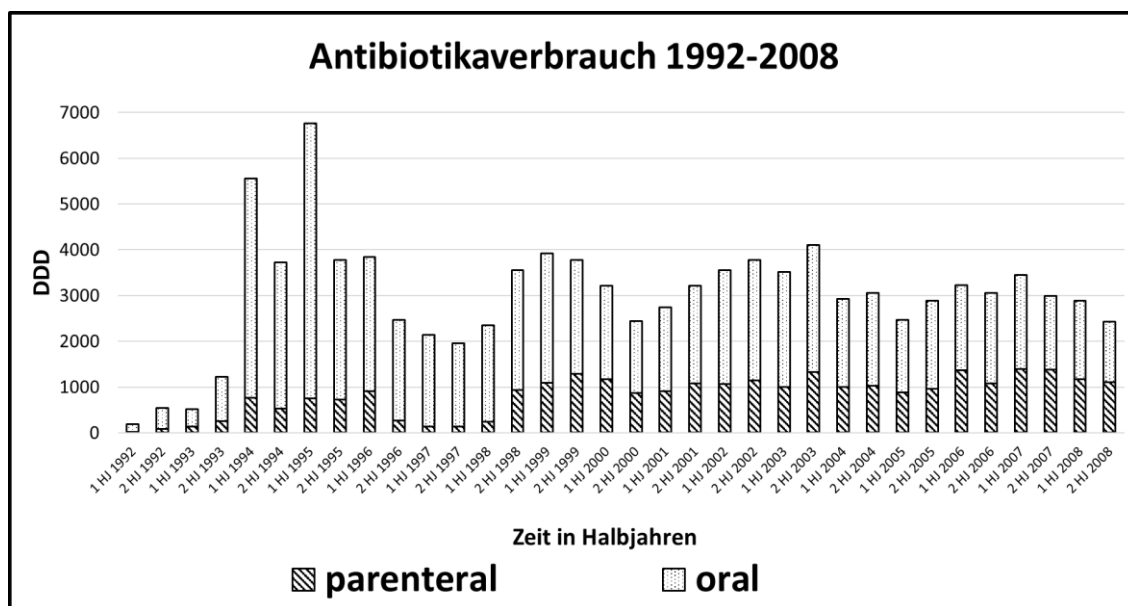


Abbildung 3: Antibiotikaverbrauch oral vs. parental

Abbildung 3 zeigt außerdem, dass der Anteil der oral applizierten Antibiotika ($r = 0,83$; $p = <0,001$; $b = -0,0097$) am Gesamtverbrauch im Beobachtungszeitraum signifikant abnimmt, während der Anteil der parenteral verabreichten Antibiotika dementsprechend zunimmt.

Bei den Cephalosporinen zeigte der Wirkstoff Cefotaxim ($r_{sp} = 0,90$; $p_{sp} = <0,001$) einen leichten Anstieg des Verbrauchs, vor allem in den letzten Beobachtungsjahren. Dabei steigt auch der Anteil von Cefotaxim an den Cephalosporinen kontinuierlich an. Insgesamt kam es insgesamt zu einer signifikanten Verbrauchssteigerung der Cephalosporine ($r = 0,61$; $p = <0,001$; $b = 15,65$). Auch bei den Fluorchinolonen ($r = 0,81$; $p = <0,001$; $b = 35,75$) konnte ein signifikanter Anstieg des Verbrauchs nachgewiesen werden. Dieser war unter anderem auf den tendenziellen Anstieg des Ofloxacin-Verbrauchs ($r_{sp} = 0,63$; $p_{sp} = <0,001$) zurückzuführen (siehe Abbildung 4).

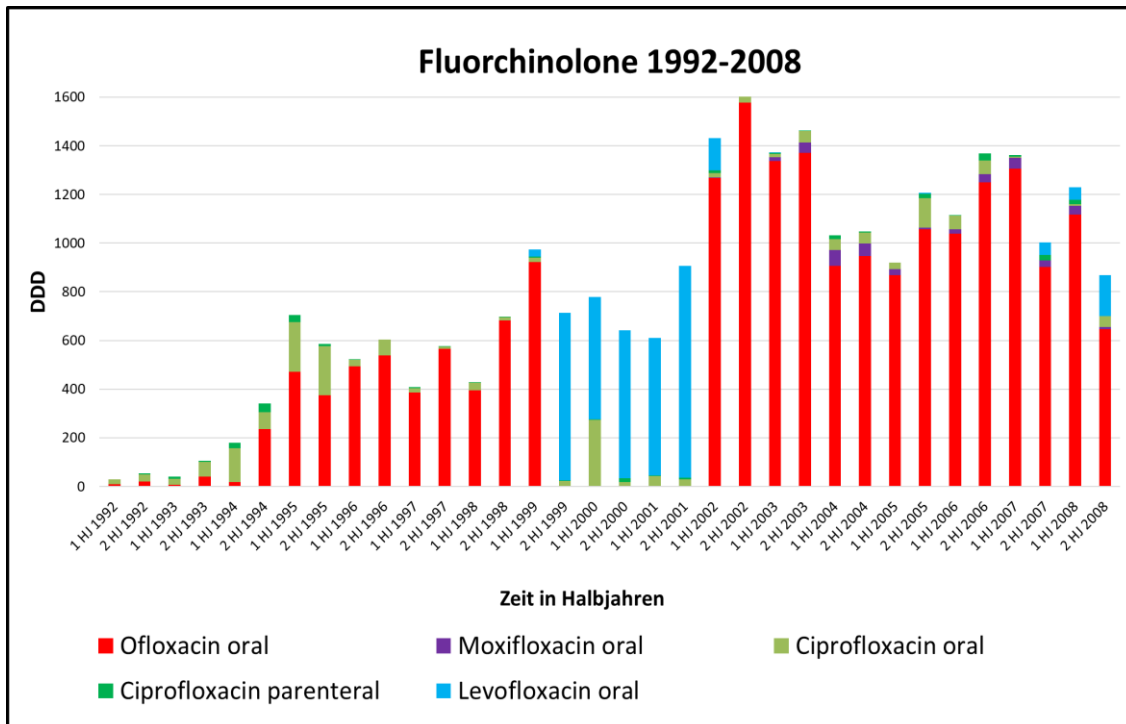


Abbildung 4: Antibiotikaverbrauch Fluorchinolone

Die Penicilline ($r = 0,60$; $p = <0,001$; $b = 18,98$) zeigten von 1992 bis 2008 einen signifikanten Anstieg der Verabreichungsmenge. Ursächlich hierfür sind vor allem der Anstieg des Piperacillin/Tazobactam-Verbrauchs ($r_{sp} = 0,70$; $p_{sp} = <0,001$) sowie die starke Zunahme des Ampicillin/Sulbactam-Verbrauchs ($r_{sp} = 0,76$; $p_{sp} = <0,001$). In Abbildung 5 wird die starke Zunahme bis ins Jahr 2003 deutlich, danach blieb der Verbrauch konstant.

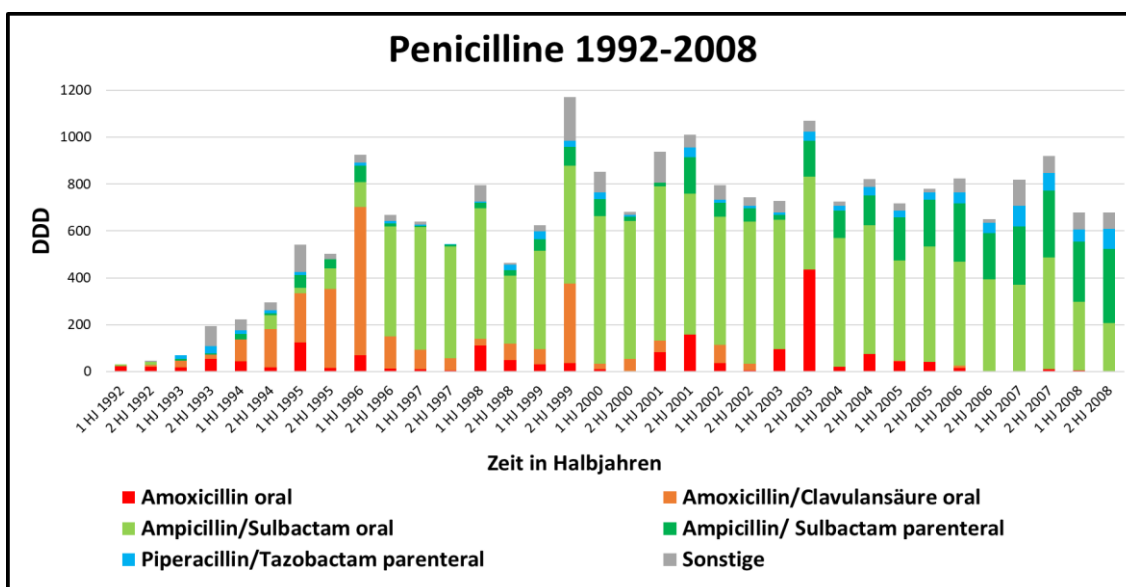


Abbildung 5: Antibiotikaverbrauch Penicilline

Im Beobachtungszeitraum kam es bei den Carbapenemen bzw. beim Imipenem/Cilastatin-Verbrauch ($r_{sp} = 0,72$; $p_{sp} = <0,001$) zu einem optischen, jedoch nicht signifikanten Anstieg nach Pearson.

Bei den Glykopeptiden zeigte nur Vancomycin ($r = 0,47$; $p < 0,001$; $b = 0,55$) einen signifikanten Anstieg. Das einzige Tetrazyklin welches von 1992 bis 2008 oral verabreicht wurde war Doxycyclin. Hier konnte ein signifikanter Anstieg des Verbrauchs nachgewiesen werden ($r = 0,54$; $p = <0,01$; $b = 0,65$).

3.3 Antibiotikaverbrauchsdichte 2010 bis 2017

Die Antibiotikaverbrauchsdichte von 2010 bis 2017 wurde der Krankenhaussoftware entnommen. Es konnten die für den einzelnen Patienten verschriebenen Antibiotika erfasst und zusammengefasst werden. Als Relativgröße wurden die stationär behandelten Patienten pro Jahr in die Erhebung mit einbezogen (DDD pro 100 Patienten).

Insgesamt wurden von 2010 bis 2017 25.675 Patienten stationär behandelt, was einem Jahresdurchschnitt von 3.209 Patienten entspricht. Im zeitlichen Verlauf zeigt sich eine Tendenz hin zum Anstieg der stationär behandelten Patienten ($r_{sp} = 0,93$; $p_{sp} = <0,001$).

3.3.1 Antibiotikaverbrauchsdichte

Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 01.01.2010 bis 31.12.2017 wurden insgesamt 25.100 DDD (97,76 DDD/100 Patienten) erfasst, davon wurden 58% (10.621 DDD, 56,39 DDD/100 Patienten) parenteral und 42% (14.479,21 DDD, 41,37 DDD/100 Patienten) oral verabreicht. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich alle auf den o.g. Beobachtungszeitraum.

Den größten Anteil an der Antibiotikaverbrauchsdichte hatten die Cephalosporine mit 11.892 DDD (46,32 DDD/100 Patienten), gefolgt von den Fluorchinolonen (7.251 DDD, 28,24 DDD/100 Patienten) und den Penicillinen (2.880 DDD, 10,90 DDD/100 Patienten). Zusammen mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (967 DDD, 3,77 DDD/100 Patienten) und den Carbapenemen (437 DDD, 1,70 DDD/100 Patienten) machten diese fünf Gruppen 93% der gesamten Antibiotikaverbrauchsdichte aus.

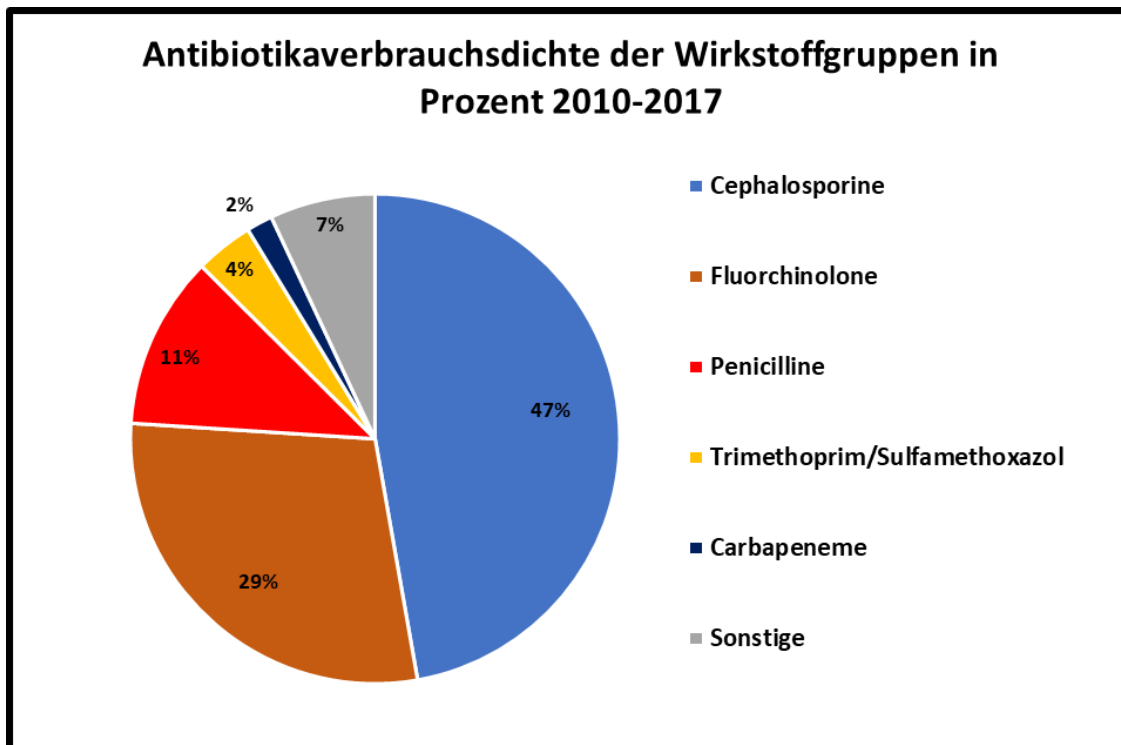


Abbildung 6: Antibiotikaverbrauchsdichte in Wirkstoffgruppen in Prozent

In „Sonstige“ wurden Antibiotikagruppen zusammengefasst, welche einen Anteil von weniger als 2% an der Antibiotikaverbrauchsdichte ausmachten. Dazu gehörten unter anderem Glykopeptide mit 1,48% (371 DDD, 1,44 DDD/100 Patienten), Aminoglykoside 0,80% (200 DDD, 0,78 DDD/100 Patienten) und Nitrofurantoin mit 0,58% (146 DDD, 0,57 DDD/100 Patienten).

Die am häufigsten verabreichten oralen Antibiotika waren die Fluorchinolone (53%), gefolgt von den Cephalosporinen (22%), den Penicillinen (8%) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (5%). Die am häufigsten intravenös verabreichte Antibiotikagruppe waren die Cephalosporine mit 63%. Am zweithäufigsten wurden Penicilline (14%) verabreicht, gefolgt von den Fluorchinolonen (11%) (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Antibiotikaverbrauchsichte 2010-2017 Oral vs. Parenteral

Orale Antibiotika	Anteil in Prozent	DDD/100 Patienten	Parenterale Antibiotika	Anteil in Prozent	DDD/100 Patienten
Fluorchinolone	53%	22,09	Cephalosporine	63%	35,72
Cephalosporine	24%	10,59	Penicilline	14%	8,01
Penicilline	8%	3,21	Fluorchinolone	10%	6,15
TMP/SMX	4%	1,87	TMP/SMX	3%	1,90
Tetrazykline	3%	1,09	Carbapeneme	3%	1,70
Makrolide	2%	0,65	Glykopeptide	2%	1,08
Sonstige	4%	1,87	Sonstige	3%	1,83

Bei den Cephalosporinen wurden 77% intravenös und 23% oral eingesetzt. Das am häufigsten eingesetzte Cephalosporin war Cefuroxim (74% parenteral, 26% oral), gefolgt von Cefotaxim (22%) und Cefpodoxim (4%). Andere Cephalosporine wurden hingegen nur selten eingesetzt.

Die Wirkstoffgruppe der Fluorchinolone wurde hauptsächlich oral eingesetzt (78%) und nur in 22% der Fälle intravenös verabreicht. Der Wirkstoff Levofloxacin (51%; davon 99% oral und 1% parenteral) wurde am häufigsten eingesetzt, gefolgt von Ciprofloxacin (48%; davon 56% oral und 44% parenteral). Ofloxacin und Moxifloxacin wurden in weniger als 1% der Fälle verabreicht.

Penicilline wurden zu 71% intravenös und zu 29% oral verabreicht. Den Hauptanteil der intravenös verabreichten Penicilline stellte Piperacillin/Tazobactam (71%) (Gesamtanteil: 53%). Ampicillin/Sulbactam wurde mit 40% ebenfalls häufig verabreicht (63% oral; 37% parenteral). Selten wurden Amoxicillin (3%), Flucloxacillin (2%) oder Ampicillin (1%) verabreicht.

Carbapeneme, welche ausschließlich intravenös verabreicht werden, machten 3% der parenteralen und 2% aller Antibiotika aus. Mit 79% wurde der Wirkstoff Imipenem etwa fünfmal häufiger eingesetzt als Meropenem.

Insgesamt wurden 41 unterschiedliche Wirkstoffe eingesetzt. Mit Abstand am häufigsten wurde der Wirkstoff Cefuroxim aus der Gruppe der Cephalosporine (8.287 DDD, 32,28 DDD/100 Patienten) eingesetzt. Es folgten die beiden Fluorchinolone Levofloxacin (3.693 DDD, 14,38 DDD/100 Patienten) und Ciprofloxacin (3.513 DDD, 13,71 DDD/100 Patienten). Cefotaxim (2.651 DDD, 10,33 DDD/100 Patienten) war das zweihäufigste Cephalosporin, während Penicilline wie Piperacillin/Tazobactam (1.540 DDD, 6,00 DDD/100 Patienten) und Ampicillin/Sulbactam (1.147 DDD, 4,47 DDD/100 Patienten) verhältnismäßig selten eingesetzt wurden. Eine Übersicht über die eingesetzten Wirkstoffe bietet Abbildung 7.

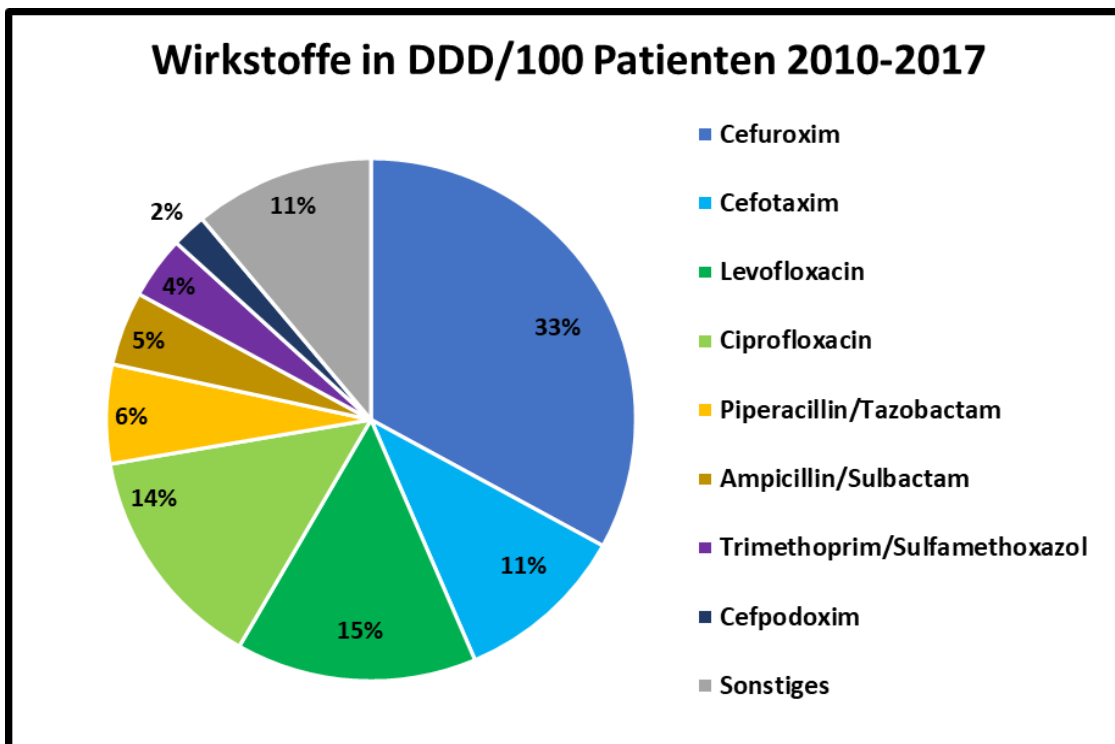


Abbildung 7: Gesamtverbrauch in Prozent an Wirkstoffen

3.3.2 Antibiotikaverbrauchsichte im zeitlichen Verlauf 2010-2017

Die durchschnittliche Antibiotikaverbrauchsichte lag bei 3.137 DDD pro Jahr (97,74 DDD/100 Patienten). Mit 150,77 DDD/100 Patienten wurden die meisten Antibiotika 2011 verordnet. 2017 wurden mit 75,65 DDD/100 Patienten die wenigsten Antibiotika verordnet.

Die Antibiotikaverbrauchsdichte nahm im Beobachtungszeitraum tendenziell ab ($r_{sp} = -0,93$; $p_{sp} = >0,01$).

Es zeigte sich eine Entwicklung von der bevorzugten oralen Verabreichung hin zur intravenösen Gabe. 2010 wurde noch weniger als die Hälfte der Antibiotika intravenös verabreicht (45%), wohingegen 2017 Antibiotika fast ausschließlich (90%) intravenös verabreicht wurden. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme der oralen Antibiotikaverbrauchsdichte ($r = -0,94$; $p = <0,001$; $b = -9,00$), während bei der intravenösen Applikation keine signifikante Veränderungen zu verzeichnen waren.

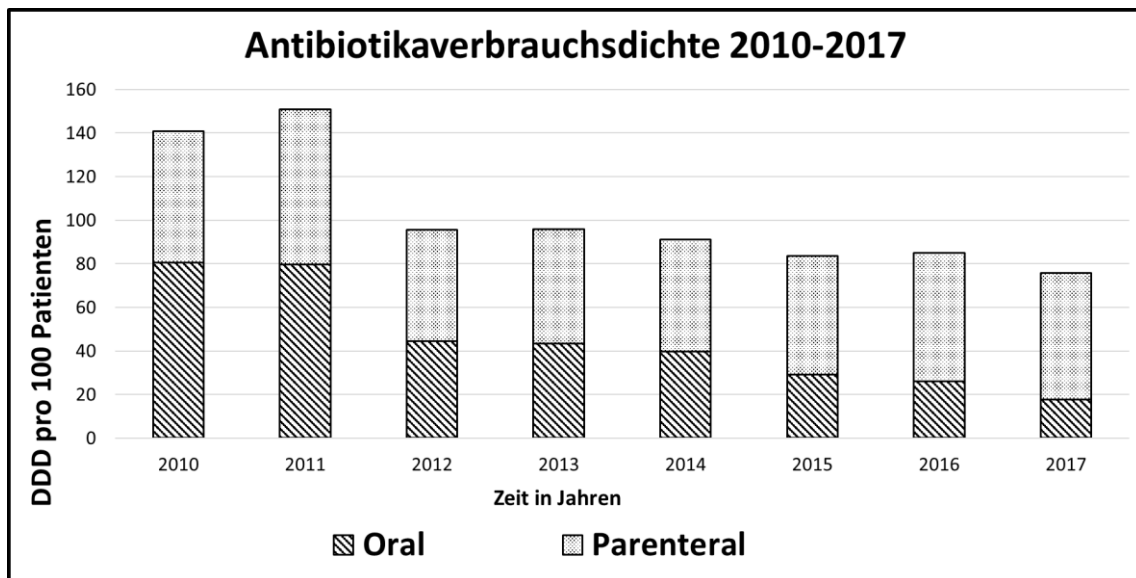


Abbildung 8: Antibiotikaverbrauchsdichte: Oral vs. Parenteral

In Relation der Antibiotikagruppen zeigte sich, dass der Anteil der Carbapeneme von 1% (2010) auf 4% (2017) signifikant anstieg ($r = 0,79$; $p = <0,019$; $b = 0,002$). Der Anteil der Fluorchinolone an der Antibiotikaverbrauchsdichte nahm im Beobachtungszeitraum signifikant ab ($r = -0,84$; $p = <0,001$; $b = -0,02$). Konstant war der Anteil der Penicilline, von Trimethoprim/Sulfamethoxazol und der Cephalosporine sowie der Gruppe der „Sonstigen“ am Gesamtverbrauch von 2010 bis 2017 (siehe Abbildung 9).

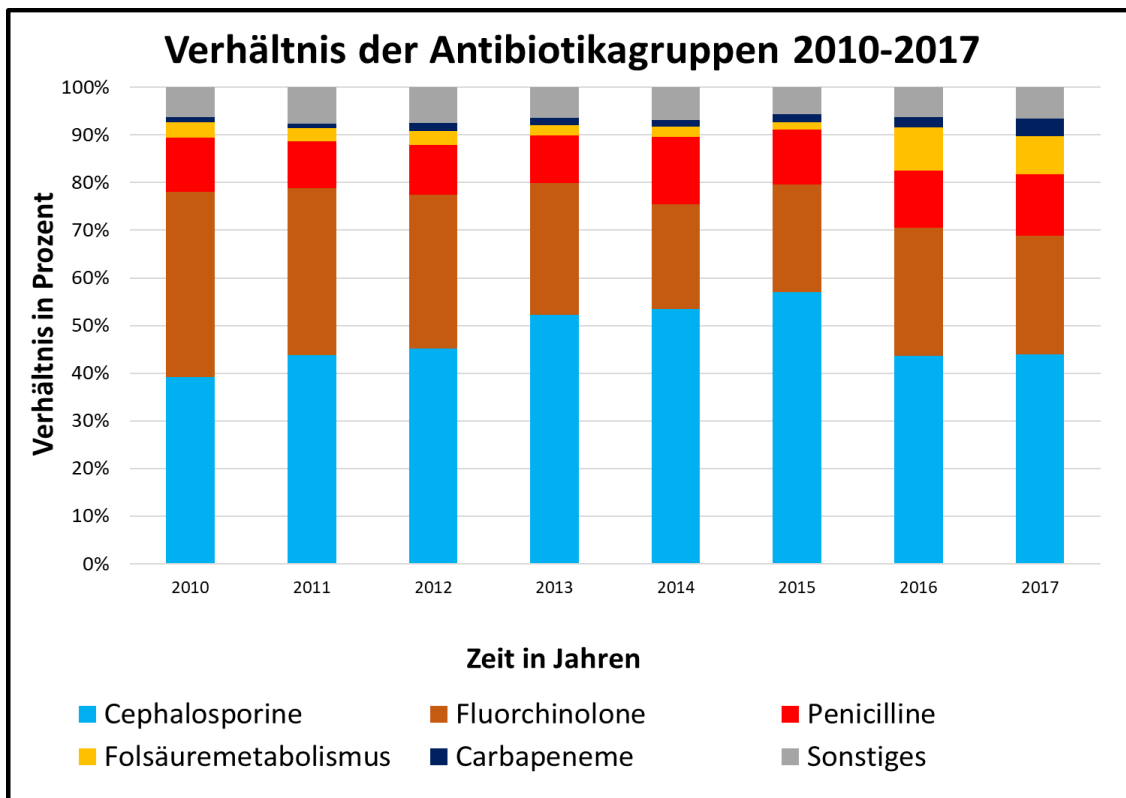


Abbildung 9: Verhältnis der Antibiotikagruppen

Im Vergleich zum Verhältnis der verschiedenen Antibiotikagruppen zeigt Abbildung 10 die absolute jährliche Verbrauchsdichte der verschiedenen Antibiotikagruppen.

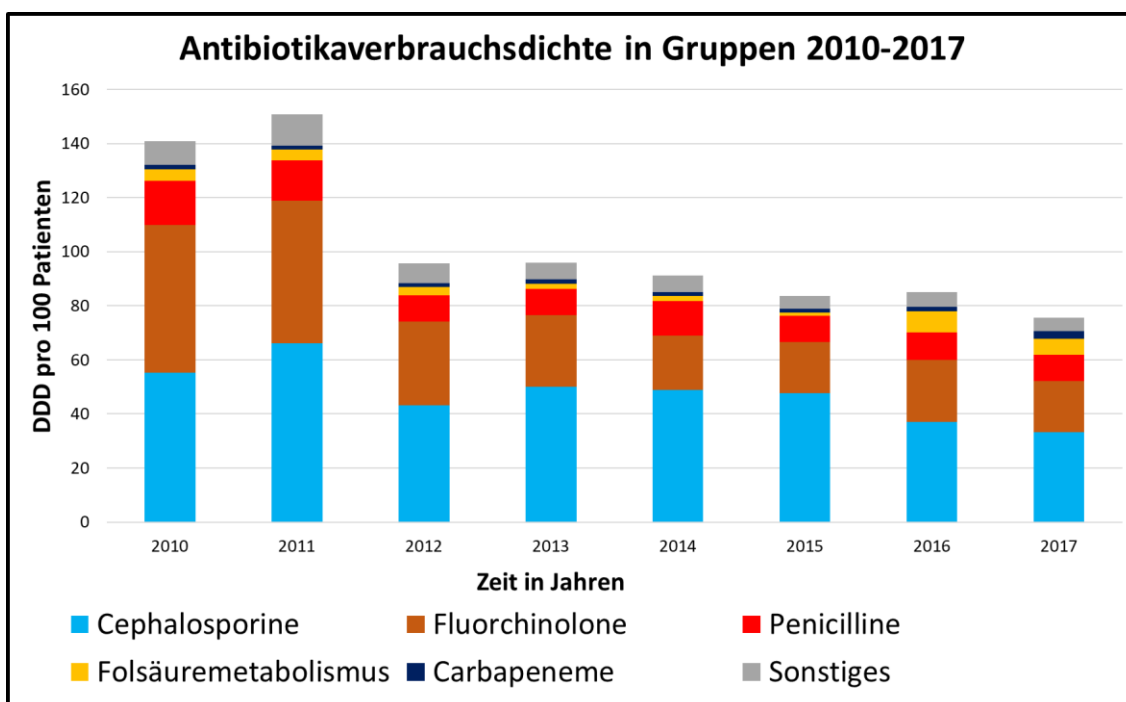


Abbildung 10: Antibiotikaverbrauchsdichte in Gruppen

3.3.2.1 Cephalosporine von 2010 bis 2017

Cephalosporine der zweiten Generation nahmen mit 70% den größten Teil der Cephalosporine sowie mit 33% den Hauptanteil der insgesamt verabreichten Antibiotika ein. Cefuroxim war dabei der am häufigsten verwendete Wirkstoff. Ab 2015 zeigt sich ein deutlicher Rückgang des Cefuroxims. Die Ursache für die Abnahme des Cefuroximverbrauchs war der kontinuierliche Rückgang der oralen Verabreichungen ab 2014. Im zweiten Halbjahr 2017 wurde Cefuroxim oral (Cefuroximaxetil) nicht mehr verabreicht. Der Anteil von parenteralem Cefuroxim ging signifikant zurück ($r = 0,72$; $p = <0,05$; $b = -1,33$) (siehe Abbildung 11).

Bei den Cephalosporinen der Gruppe 3a war Cefotaxim der am häufigsten verschriebene Wirkstoff. Bei der Ceftriaxon-Verbrauchsdichte konnte eine signifikante Abnahme nachgewiesen werden ($r = -0,74$; $p = <0,05$; $b = -0,15$). Ceftazidim als Vertreter der Gruppe 3b zeigte ebenfalls einen signifikanten Rückgang der Verbrauchsdichte. ($r = -0,74$; $p = <0,05$; $b = -0,18$).

Zusammenfassend zeigte in der zeitlichen Entwicklung der Cephalosporine einen signifikanten Rückgang der Verbrauchsdichte ($r = -0,81$; $p = <0,05$; $b = -3,41$). Ab 2016 wurden in Relation vermehrt Cephalosporine der Gruppe 3a verschrieben (Anstieg von 21% 2016 auf 42% 2017). Einen Überblick über die verabreichten Cephalosporine gibt die Abbildung 11.

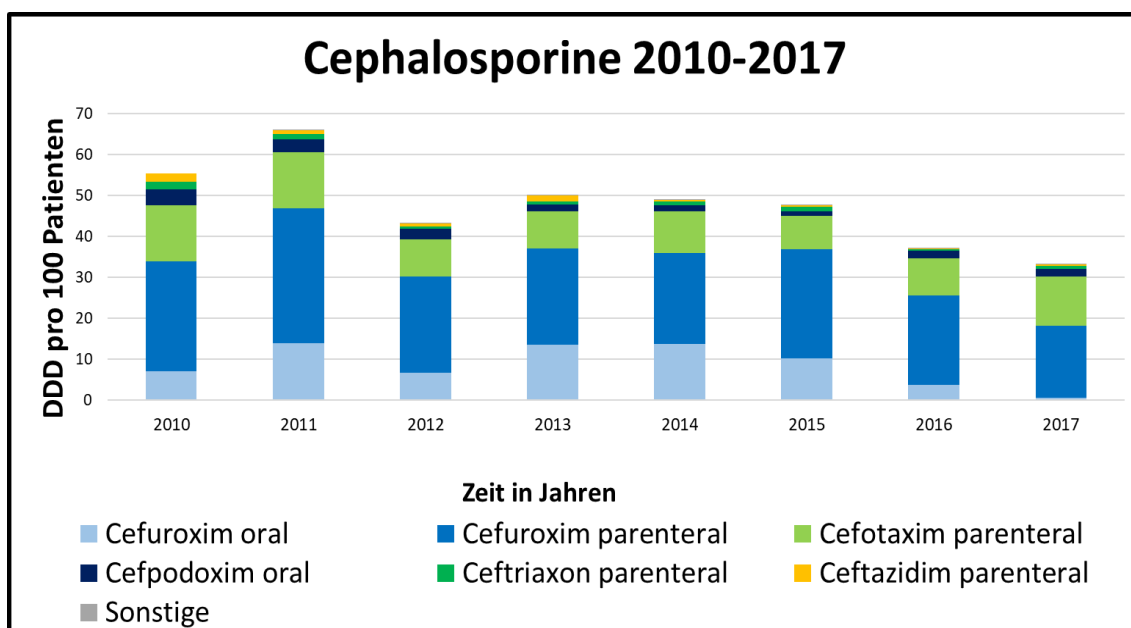


Abbildung 11: Antibiotikaverbrauchsdichte Cephalosporine
Sonstige Cephalosporine: Cephalexin, Cefazolin und Cefaclor

3.3.2.2 Fluorchinolone von 2010 bis 2017

Bei den Fluorchinolonen war insgesamt eine signifikante Abnahme der Verbrauchsdichte zu beobachten ($r = -0,87$; $p = <0,001$; $b = -5,28$). Dieser Rückgang wird in Abbildung 12 visualisiert.

Es zeigte sich eine signifikante Abnahme von Ofloxacin ($r = -0,87$; $p = <0,01$; $b = -0,04$). 2017 wurde Ofloxacin nicht mehr verordnet. Die Verbrauchsdichte von intravenösem Ciprofloxacin verzeichnete einen signifikanten Anstieg ($r = 0,76$; $p = <0,05$; $b = 0,72$). Während 2010 1,46 DDD/100 Patienten Ciprofloxacin intravenös verordnet wurde, stieg die Zahl der DDD/100 Patienten im weiteren Verlauf kontinuierlich an und erreichte 2017 8,28 DDD/100 Patienten, was etwa einer Verfünffachung entspricht. Die Levofloxacin-Verbrauchsdichte hingegen nahm signifikant ab ($r = -0,92$; $p = <0,01$; $b = -5,53$) insbesondere durch den Rückgang der oralen Applikation ($r = -0,92$; $p = <0,01$; $b = -5,52$).

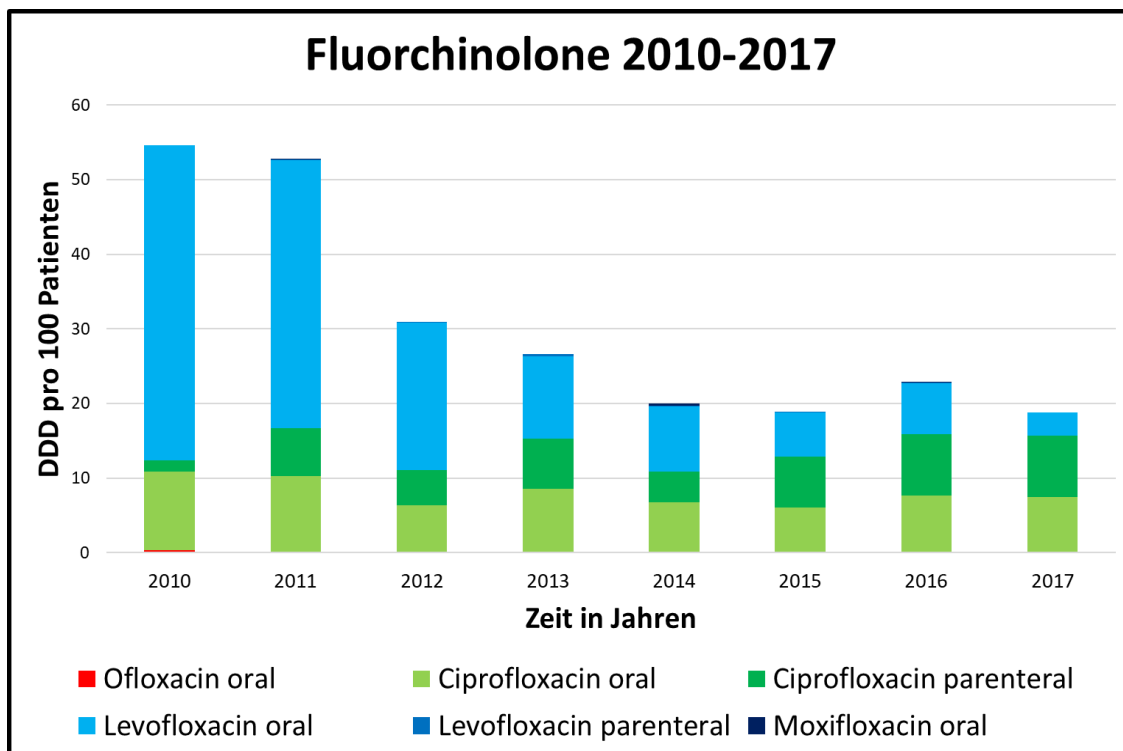


Abbildung 12: Antibiotikaverbrauchsdichte Fluorchinolone

Damit veränderte sich auch das Verhältnis der verschiedenen Fluorchinolone: Während 2010 der Anteil von Levofloxacin fast 80% betrug, sank dieser kontinuierlich und

erreichte 2017 nur noch 16%. Bei Ciprofloxacin erhöhte sich der Anteil im gleichen Zeitraum von 20% auf über 80% der verschriebenen Fluorchinolone (siehe Abbildung 12).

3.3.2.3 Penicilline von 2010 bis 2017

Die Verbrauchsdichte von Penicillinen blieb über die Jahre konstant bei 9,5 bis 16 DDD/100 Patienten (Mittelwert 11,6 DDD/100 Patienten). Optisch zeigt sich ein Rückgang der Verbrauchsdichte, jedoch ohne statistische Signifikanz (siehe Abbildung 13). Es zeigten sich jedoch Veränderungen bei den verschiedenen Wirkstoffen:

Bei Amoxicillin oral war ein signifikanter Rückgang der verabreichten DDD/100 Patienten ($r = -0,82$; $p = <0,05$; $b = -0,16$) zu beobachten. Flucloxacillin zeigte vor allem 2016 und 2017 einen Anstieg der Verbrauchsdichte. Insgesamt verzeichnete Flucloxacillin im Beobachtungszeitraum einen leichten Anstieg ($r_{sp} = 0,74$; $p_{sp} = <0,05$).

Die Ampicillin/Sulbactam-Verbrauchsdichte nahm im Beobachtungszeitraum signifikant ab ($r = -0,87$; $p = <0,01$; $b = -0,81$). Ursächlich für die Abnahme war der signifikante Rückgang von oralem Ampicillin/Sulbactam ($r = -0,89$; $p = <0,01$; $b = -0,75$). Konstant blieb die Verbrauchsdichte von Piperacillin/Tazobactam bei durchschnittlich 6 DDD/100 Patienten. Es zeigte sich eine deutliche Zunahme des Anteils von Piperacillin/Tazobactam an der Gesamtverbrauchsdichte der Penicilline von 35% 2010 auf fast 70% im Jahr 2017.

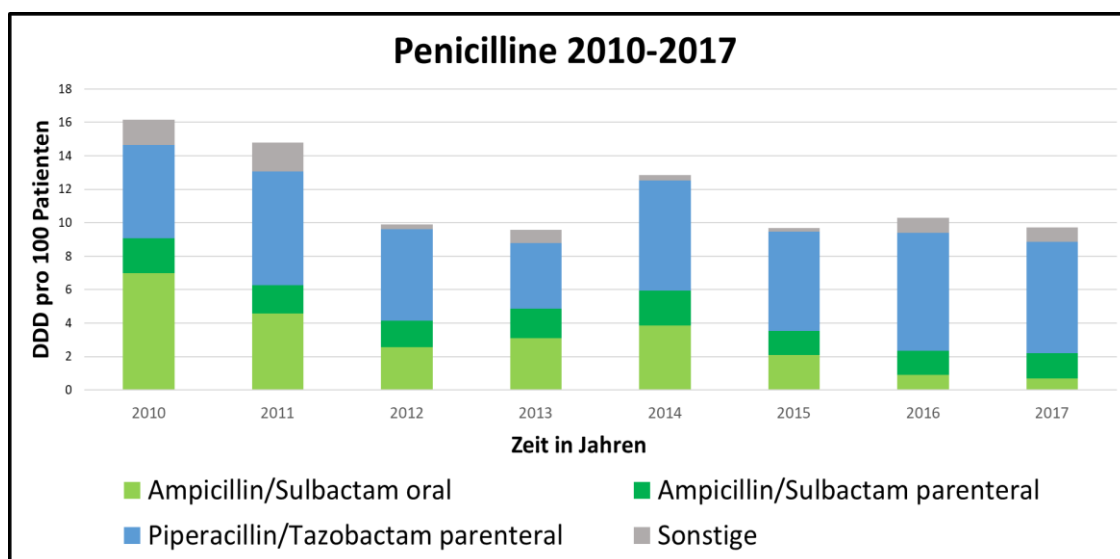


Abbildung 13: Antibiotikaverbrauchsdichte Penicilline
 Sonstige: Ampicillin, Amoxicillin und Flucloxacillin

3.3.2.4 Trimethoprim/Sulfamethoxazol von 2010 bis 2017

Trimethoprim/Sulfamethoxazol wurde insgesamt am vierthäufigsten eingesetzt (4%). Bis 2015 war die Verbrauchsdichte an TMP/SMX deutlich rückläufig. In den letzten beiden Beobachtungsjahren kam es zu einem Anstieg der TMP/SMX-Verbrauchsdichte auf durchschnittlich 6,9 DDD/100 Patienten, was fast der gesamten Verbrauchsdichte der vorherigen 6 Jahre entsprach. Die Zunahme der intravenösen Applikation zeigte hierbei den größten Anstieg: Während in den ersten 6 Jahren durchschnittlich 1,9 DDD/100 Patienten appliziert wurden, erhöhten sich die DDD/100 Patienten auf durchschnittlich 5,2 DDD/100 Patienten in den letzten beiden Jahren. Im Beobachtungszeitraum zeigte sich ein signifikanter Rückgang von oral verordnetem Trimethoprim/Sulfamethoxazol ($r = -0,78$; $p = <0,05$; $b = -0,31$). Einen Überblick über die Trimethoprim/Sulfamethoxazol-Verbrauchsdichte gibt Abbildung 14.

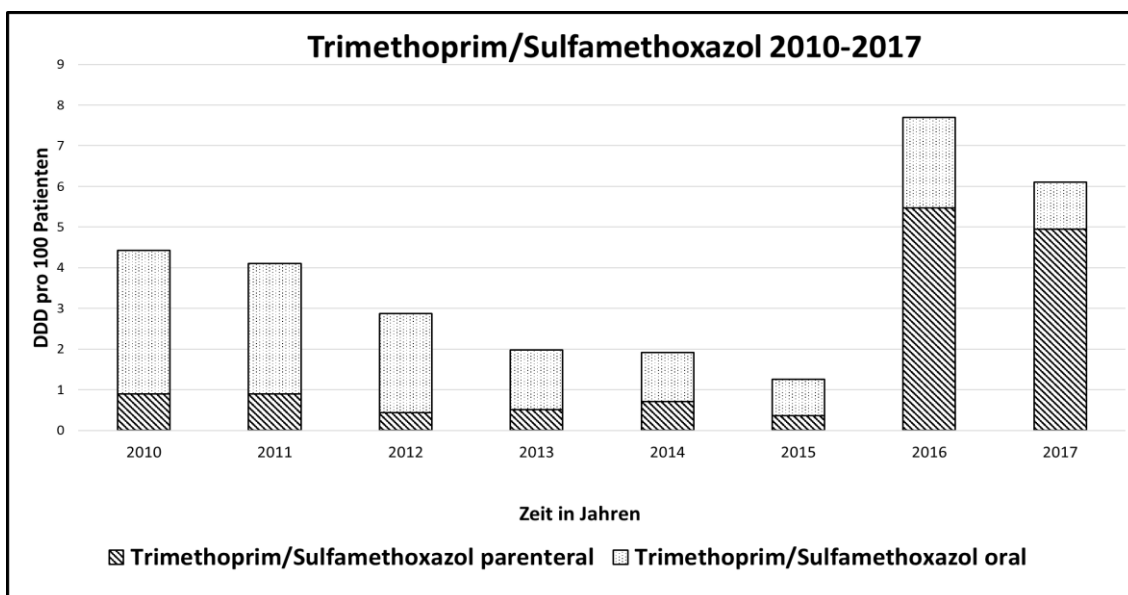


Abbildung 14: Antibiotikaverbrauchsdichte Trimethoprim/Sulfamethoxazol

3.3.2.5 Carbapeneme von 2010 bis 2017

Imipenem/Cilastatin und Meropenem waren die beiden Carbapeneme, die auf den Stationen der Urologie eingesetzt wurden. Bei der absoluten Verbrauchsdichte an Carbapenemen wurde keine signifikante Veränderung verzeichnet. Bei den Carbapenemen kam es nach einem konstanten Verlauf von 2010 bis 2015 zu einem Anstieg der Verbrauchsdichte im Jahr 2017. Von einem Durchschnittswert von 1,52

DDD/ 100 Patienten Jahr erhöhte sich die Verbrauchsdichte auf 2,66 DDD/100 Patienten im letzten Jahr. Verantwortlich für diesen Anstieg war die verstärkte Gabe von Imipenem/Cilastatin. Die Verbrauchsdichte von Meropenem war relativ niedrig (siehe Abbildung 15).

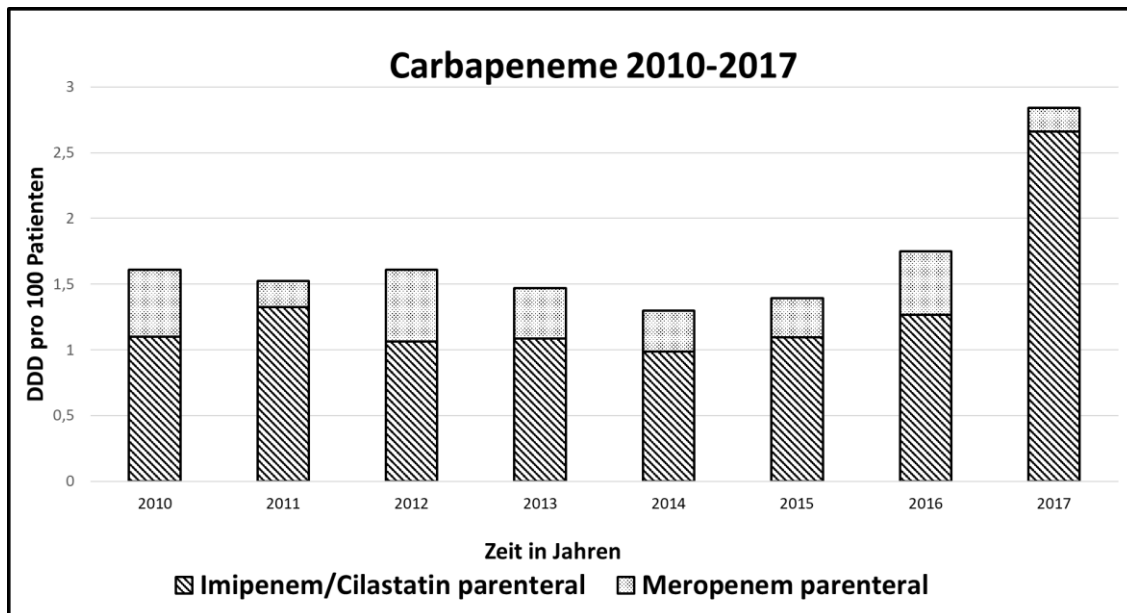


Abbildung 15: Antibiotikaverbrauchsdichte Carbapeneme

3.3.2.6 Weitere Antibiotikagruppen von 2010 bis 2017

Vancomycin war mit 1,47% (368 DDD, 1,43 DDD/100 Patienten) der häufigste Vertreter der Glykopeptide. Auf die parenterale Applikationsform entfielen 75% der Verordnungsmenge und die orale Form wurde in 25% verordnet. Da Vancomycin oral zur Therapie der *Clostridiotes difficile* Enterokolitis eingesetzt wird und keine Rolle bei der Behandlung von HWIs spielt, spiegelt der Verbrauch die Häufigkeit des Auftretens von *C. difficile* wieder. Insgesamt zeigt sich hier ein seltenes Vorkommen bei einem niedrigen Verbrauch. Statistisch konnte ein Rückgang der parenteralen Darreichungsform von Vancomycin nachgewiesen werden ($r = -0,71$; $p = <0,05$; $b = -0,09$). Die Veränderungen im Verlauf werden in Abbildung 16 dargestellt.

Bei den Tetrazyklinen (305 DDD, 1,19 DDD/100 Patienten) war Doxycyclin mit 96% (291 DDD, 1,13 DDD/100 Patienten) der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff. Doxycyclin wurde fast ausschließlich oral verabreicht (96%). Insgesamt kam es zu einer Abnahme der Antibiotikaverbrauchsdichte von Tetrazyklin ($r = -0,90$; $p = <0,01$; $b = -$

0,40). Ursächlich war bei der Abnahme von Doxycyclin ($r = -0,90$; $p = <0,01$; $b = -0,39$) der Rückgang von oralem Doxycyclin ($r = -0,90$; $p = <0,01$; $b = -0,38$).

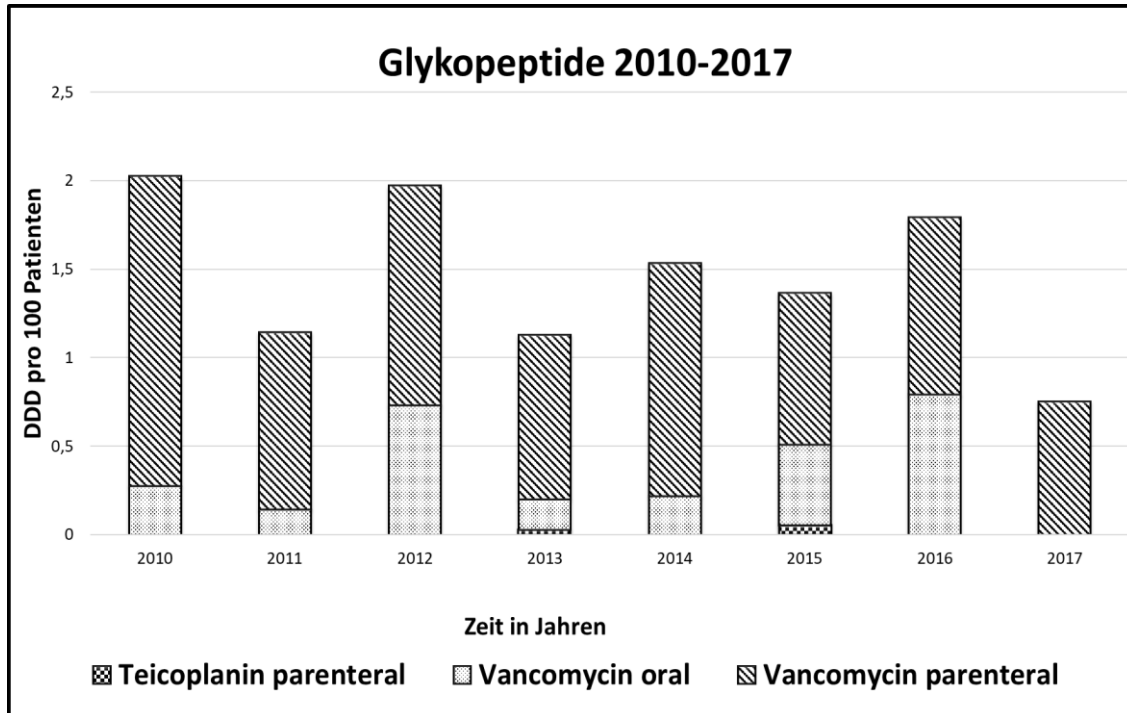


Abbildung 16: Antibiotikaverbrauchsichte Glykopeptide

Im zeitlichen Verlauf kam es bei den Aminoglykosiden (200 DDD, 0,78 DDD/100 Patienten), zu einem tendenziellen Rückgang der Verbrauchsdichte, jedoch knapp ohne statistische Signifikanz $p = 0,059$). In Abbildung 17 wird dies dargestellt.

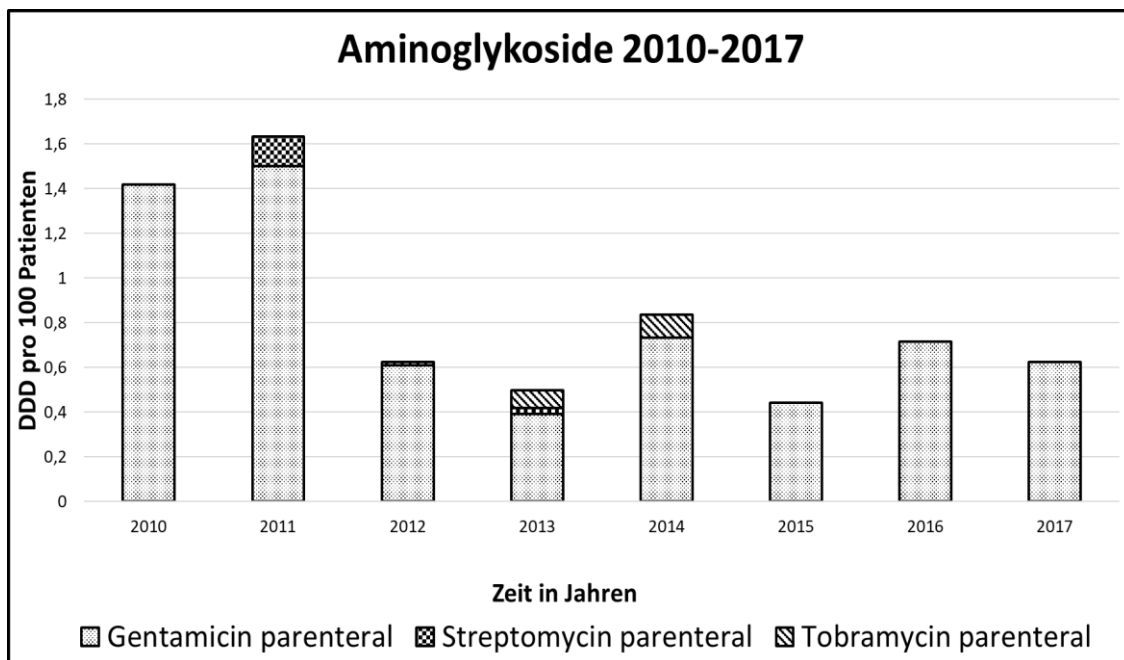


Abbildung 17: Antibiotikaverbrauchsichte Aminoglykosiden

Gentamicin war mit 95% (189 DDD, 0,74 DDD/100 Patienten) der häufigste Vertreter der Aminoglykoside. Tobramycin (3%) und Streptomycin (2%) kamen kaum zum Einsatz.

Die Nitroimidazole (193 DDD, 0,75 DDD/100 Patienten) hatten nur einen geringen Anteil an der Antibiotikaverbrauchsdichte. Das Verhältnis von oral zu intravenöser Verabreichung lag bei 1 zu 4.

Die am häufigsten eingesetzten Makrolide (179 DDD, 0,70 DDD/100 Patienten) waren Clarithromycin (73%,) und Azithromycin (19%). Es zeigten sich bei den Makroliden keine signifikanten Veränderungen der DDD/100 Patienten im Beobachtungszeitraum. Erythromycin, als weiterer Vertreter der Makrolide, wurde in 5% der Fälle verschrieben. Erythromycin wurde ab 2015 häufiger eingesetzt als in den Jahren zuvor.

Nitrofurantoin (146 DDD/ 0,57 DDD/100 Patienten) zeigte im zeitlichen Verlauf eine glockenförmige Entwicklung. Nachdem die Anzahl der Verordnungen fast kontinuierlich bis 2014 (1,01 DDD/100 Patienten) anstiegen, nahmen sie danach wieder stetig ab und erreichten wieder das Ausgangsniveau von 2010.

Weitere Antibiotika aus der Gruppe der „Sonstigen“ wurden nur selten eingesetzt: Von dem Reserveantibiotika Linezolid wurden 59,5 DDD (0,23 DDD/100 Patienten) verabreicht (93% oral und 7% parenteral). Während Linezolid anfangs nur vereinzelt und 2014 und 2015 nicht eingesetzt wurden, waren 55% (0,91 DDD/100 Patienten) im Jahr 2017 eingesetzt worden.

Fosfomycin (57 DDD, 0,22 DDD/100 Patienten) wurde zu 61% parenteral und zu 39% oral verabreicht.

3.4 Erregerspektrum

Die Erreger- und Resistenzdaten wurden im System des Instituts für medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Gießen erhoben. Dazu wurden die mikrobiologischen Befunde aller Proben der Urologie im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2017 aus dem EDV-Programm Swisslab mittels Datenbank-Abfrage exportiert.

3.4.1 Anzahl der Keime

Insgesamt wurden aus allen eingeschickten Proben 32.043 Keime isoliert. Nach Abzug der copy strains betrug die Anzahl der gewerteten Keime 25.844, also wurden etwa 20% der Keime, im selben Quartal mehrfach im System geführt (s.2.2.3).

25.844 Keime wurden insgesamt erfasst davon 14.885 (58%) aus dem ambulanten urologischen Bereich und 10.959 (42%) Erreger aus den Proben der urologischen Stationen.

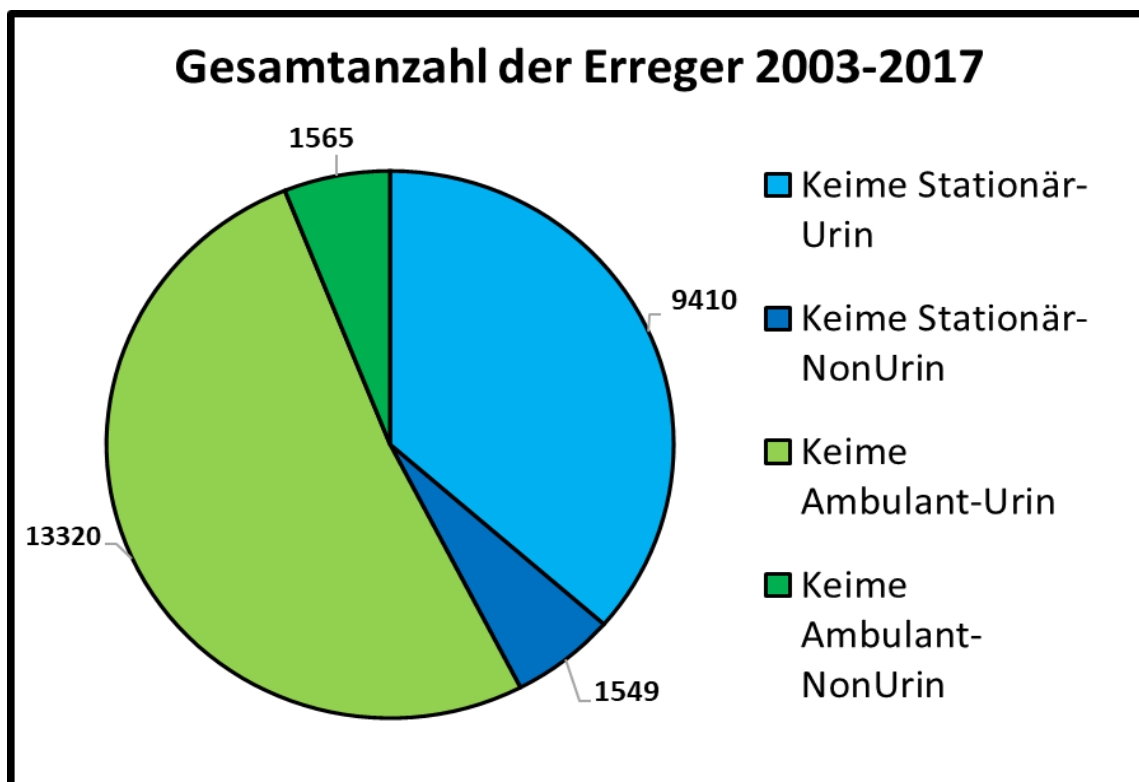


Abbildung 18: Gesamtanzahl der Erreger 2003-2017

Bei den stationären Erregern handelt es sich bei über 4/5 der Isolate um Keime aus Urinproben: 9.410 Keime (86%) wurden aus Urinproben isoliert, die verbleibenden 1.549 (14%) Keime wurden als Gruppe der NonUrin-Keime zusammengefasst. Im ambulanten

Bereich lag der Anteil der Isolate aus Urinproben noch höher: 13.320 Keime (89%) wurden aus Urinproben isoliert, 1.565 (11%) aus NonUrin-Proben (siehe Abbildung 18).

3.4.2 Keimspektrum

3.4.2.1 Keimspektrum: Gesamt

In allen Proben von 2003 bis 2017 war *E. coli* der mit Abstand häufigste Keim (n = 8.518). Darauf folgte *E. faecalis* (n = 5.785) und die Gruppe der Klebsiellen (n = 2.551). Die Gruppe der Pseudomonaden waren mit 1.727 Erregernachweisen am vierthäufigsten. Weitere häufig vorkommende gramnegative Erreger waren *Proteus spp.* (n = 1.627) und *Enterobacter spp.* (n = 795). Weitere häufige grampositive Keime waren *S. aureus* (n = 1.005), koagulase-negative Staphylokokken (n = 966) und *E. faecium* (n = 511).

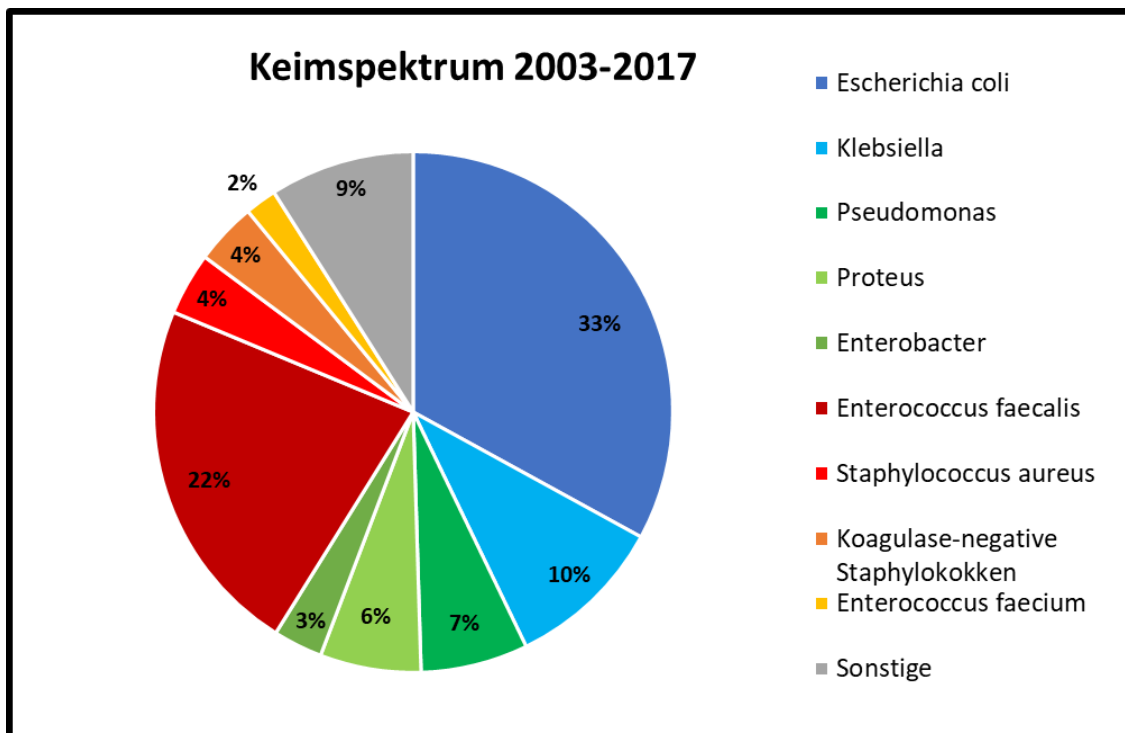


Abbildung 19: Keimspektrum der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Gießen

Blau und Grüntöne: Gramnegative Erreger
Rot und Orangetöne: Grampositive Erreger

In der Abbildung 19 wurden Erreger als „Sonstige“ zusammengefasst, deren Anteil am Keimspektrum weniger als 2% ausmachten. Dazu gehörten unter anderem *Morganella morganii* (n = 313), β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe B (n = 216) sowie *S. epidermidis* (n = 215).

Insgesamt wurden 173 unterschiedliche Keime erfasst, nach dem Zusammenfassen in Spezies-Gruppen wurden 155 verschiedene Keime gezählt. Die gesamte Liste aller vorkommenden Keime wird im Anhang aufgelistet (siehe Tabelle 35 und Tabelle 36).

Der Vergleich des stationären Keimspektrums mit dem ambulanten zeigte, dass bei den ambulanten Keimen *E. coli* einen größeren Anteil ausmachte (siehe Abbildung 21). Während ambulant 5.370 (36%) Keime als *E. coli* klassifiziert wurden, waren es bei den stationären Proben 3.148 (29%). Die Enterokokken waren im stationären Bereich (*E. faecalis* (n = 2.559, 23% und *E. faecium* n = 336, 3%) häufiger als im ambulanten Bereich (*E. faecalis* n = 3.226, 22%, *E. faecium* n = 175, 1%). Bei der Anzahl der unterschiedlichen Erreger des Keimspektrums gab es kaum Unterschiede zwischen stationär (n = 118) und ambulant (n = 112).

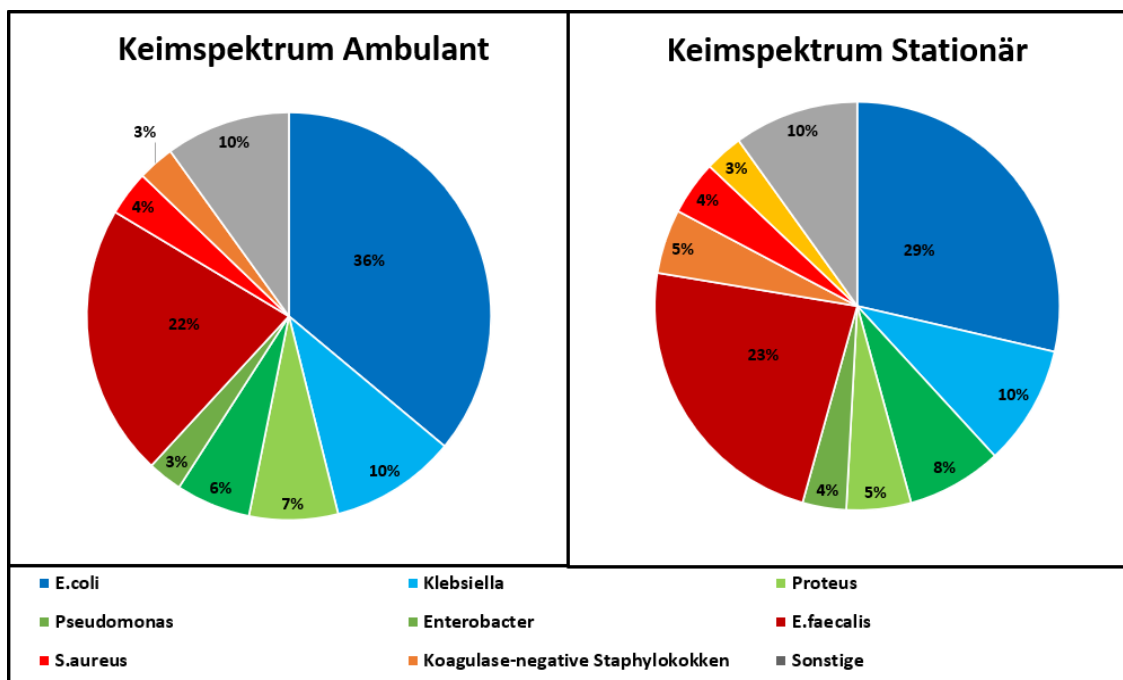


Abbildung 20: Keimspektrum 2003-2017: Stationär vs. Ambulant

3.4.2.2 Keimspektrum: Stationär

Das Keimspektrum in stationären Urinproben zeigte bei den gramnegativen Keimen ein ähnliches Bild, wie das gesamte Keimspektrum: *E. coli* (n = 2.838) war der häufigste Keim und *Klebsiella spp.* (n = 942) war der zweithäufigste gramnegative Keim. Bei den grampositiven Erregern war eine verhältnismäßige Zunahme der Enterokokken zu verzeichnen (*E. faecalis* (n = 2.425) und *E. faecium* (n = 241)).

Das Keimpektrum der NonUrin-Proben stellte sich wesentlich breiter dar. In den stationären Urinproben wurden 53 verschiedene Keime erfasst, in den stationären NonUrin-Proben mehr als doppelt so viele (n = 108). Insgesamt gab es in den stationären NonUrin-Proben 12 verschiedene Keime, deren Anteil bei über 2% lag. Am häufigsten war *E. coli* (n = 310) gefolgt von *S. aureus* (n = 205).

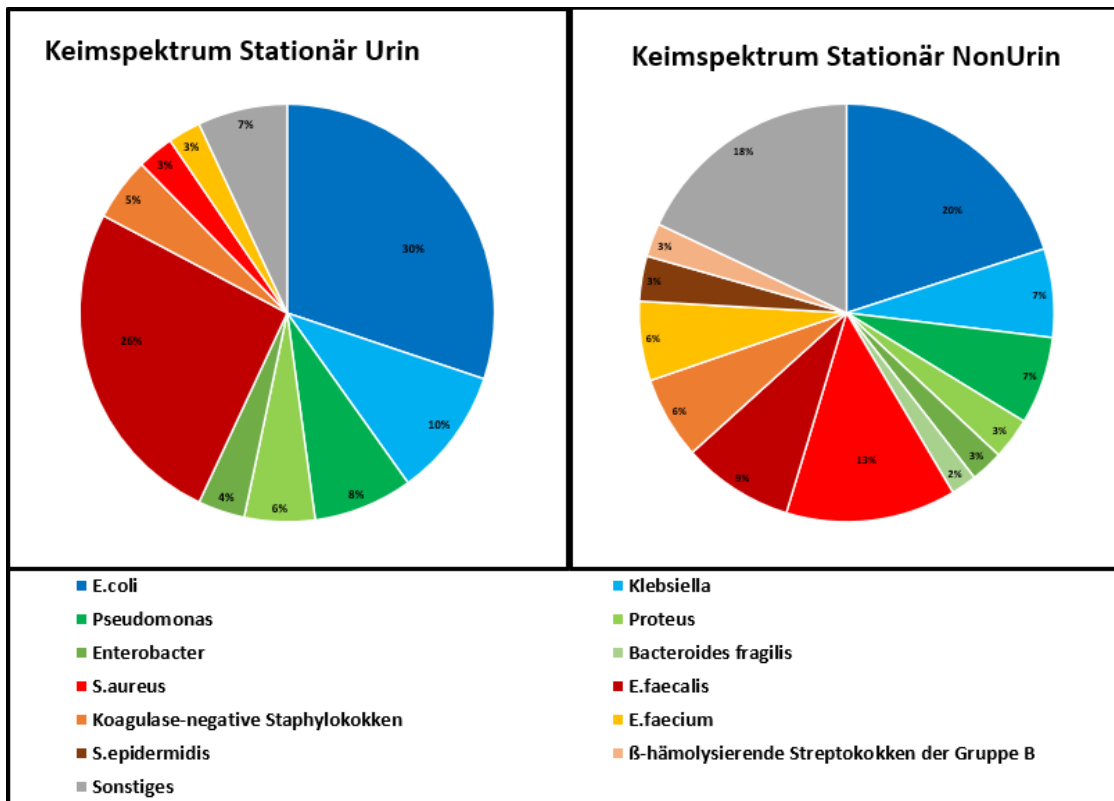


Abbildung 21: Keimpektrum: Stationär Urin vs. NonUrin

3.4.2.3 Keimpektrum: Ambulant

In ambulanten Urinproben war *E. coli* (n = 5.034) mit Abstand der häufigste Erreger. Der Anteil an *E. faecalis* (n = 2.774) blieb im Vergleich zum Gesamtspektrum konstant. *E. faecium* (n = 164) kam mit etwa 1% etwas seltener vor. Andere grampositive Erreger wie *S. aureus* (n = 435) und koagulase-negative Staphylokokken (n = 397) wurden ebenfalls, im Vergleich zum Gesamtspektrum seltener isoliert.

Bei den ambulanten NonUrin-Proben war *E. coli* (n = 336) nicht mehr der häufigste Keim, sondern wurde von *E. faecalis* abgelöst (n = 452). Im Allgemeinen nahm der Anteil der gramnegativen Erreger ab (*Klebsiella spp.* n = 109, *Proteus spp.* n = 62, *Pseudomonas spp.* n = 31) und der Anteil der grampositiven Erreger zu (β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe B n = 115, *S. aureus* n = 97, *Streptococcus agalactiae* n = 43). Auch bei den ambulanten NonUrin-Proben lag die Zahl der verschiedenen Keime, deren Anteil über 2% ist höher (n = 11) als bei den Urinproben (n = 8). Im Gegensatz zu den stationären Proben wurden bei den ambulanten Proben im Urin mehr verschiedene Keime (n = 77) als in den NonUrin-Proben (n = 72) erfasst.

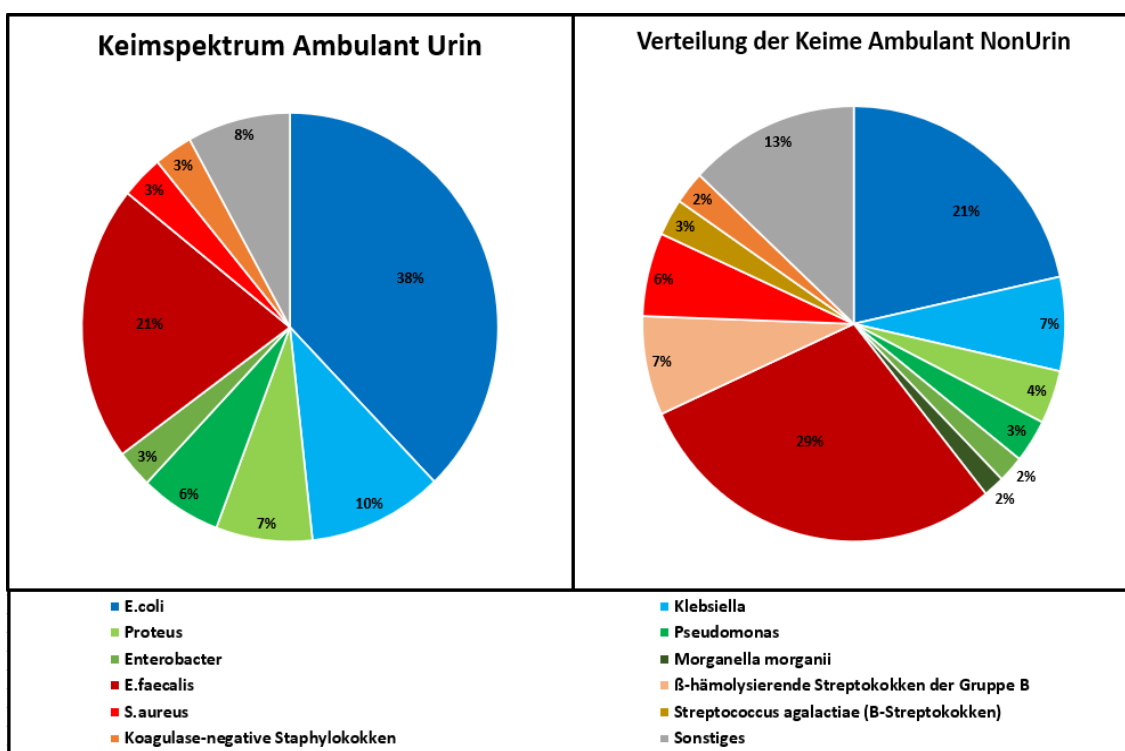


Abbildung 22: Keimspektrum: Ambulant Urin vs. NonUrin

3.4.3 Zeitlicher Verlauf der Keimanzahl:

Um die zeitliche Entwicklung der Keimanzahl zu objektivieren, wurde als Bezugsgröße die Anzahl der behandelten stationären und ambulanten Patienten hinzugezogen damit die zeitliche Verläufe in Keime pro 100 Patienten dargestellt werden können. Das Patientenaufkommen lag nur im Zeitraum von 2005 bis 2017 und in Jahresintervallen vor, sodass die Erregerstatistik dementsprechend angepasst wurde.

Durchschnittlich wurden jährlich 11,67 Keime/100 Patienten erfasst. Es zeigte sich ein signifikanter Rückgang der Keimanzahl/100 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums, der in Abbildung 23 visualisiert wird. ($r = -0,87$; $p = <0,01$; $b = -0,58$). Insgesamt wurden im stationären deutlich mehr Keime/100 Patienten nachgewiesen als im ambulanten Bereich.

Sowohl die Anzahl der stationär erfassten Erreger ($r = -0,85$; $p = <0,001$; $b = -1,54$) als auch die Anzahl der ambulanten Erreger ($r = -0,76$; $p = <0,01$; $b = -0,30$) nimmt signifikant ab.

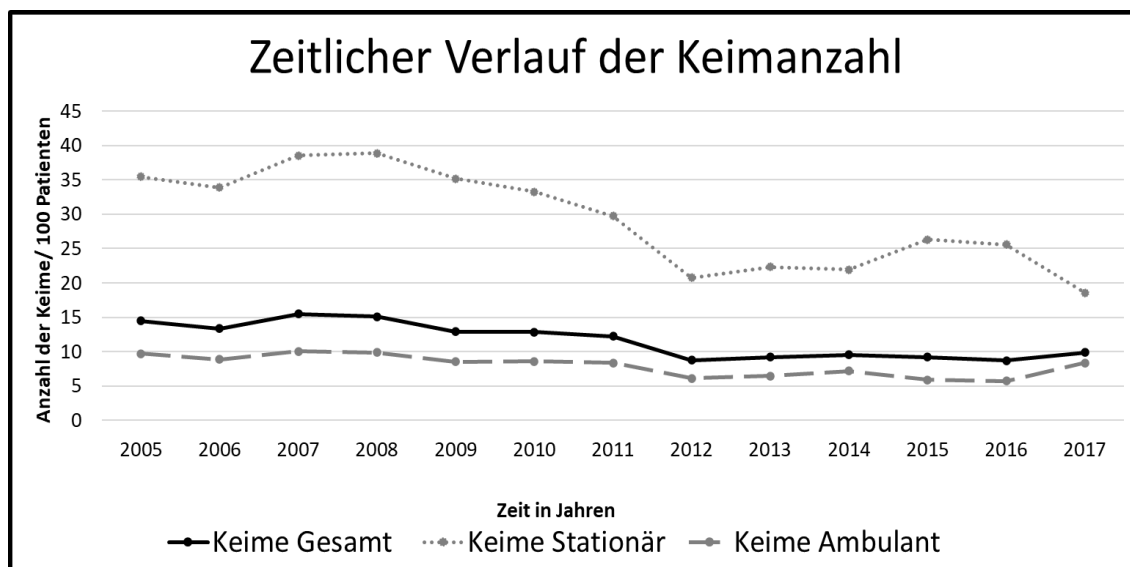


Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf der Keimanzahl

Bei den stationär erfassten Keimen gab es bei den in Urinproben erfassten Keimen einen signifikanten Abfall der Keimnachweise/100 Patienten zu verzeichnen ($r = -0,88$; $p = <0,001$; $b = -1,68$), während die Anzahl der Keime aus NonUrinproben signifikant Anstieg ($r = 0,66$; $p = <0,05$; $b = 0,14$) (siehe Abbildung 24).

Bei den ambulanten Keimen konnten im Vergleich von Urin- und NonUrinproben keine signifikanten Anstiege beobachtet werden. Statistisch zeigt sich jeweils eine signifikante Spearman-Rangkorrelation: Urinkeime ($r_{sp} = -0,67$; $p_{sp} = <0,001$), NonUrin-Keime ($r_{sp} = -0,86$; $p_{sp} = <0,001$) (siehe Abbildung 24).

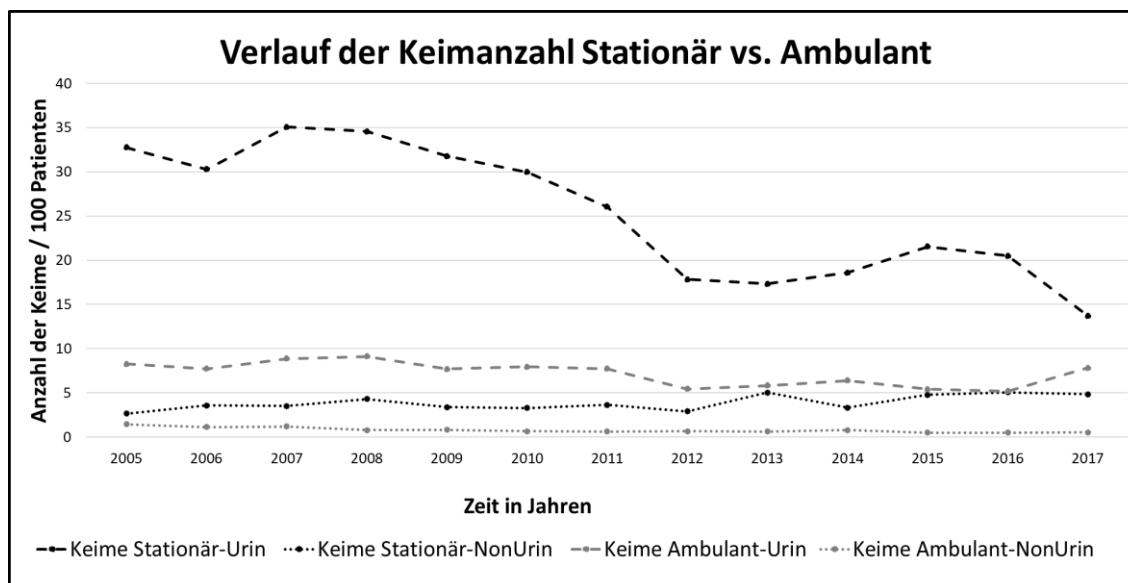


Abbildung 24: Verlauf der Keimanzahl stationär vs. ambulant

3.4.4 Zeitliche Entwicklung des Keimspektrums

3.4.4.1 Zeitlicher Verlauf des Keimspektrums: Gesamtverlauf

Es zeigte sich beim Verlauf des Keimspektrums ein signifikanter Rückgang der Anzahl von *E. coli* ($r = -0,85$; $p = <0,001$; $b = 0,17$). In den ersten 4 Jahren lag die durchschnittliche Häufigkeit von *E. coli* bei 4,55 Keime/100 Patienten, in den letzten 4 Jahren des Beobachtungszeitraums sank sie auf durchschnittlich 3,01 Keime/100 Patienten (siehe Abbildung 25).

Bei den anderen gramnegativen Erregern kam es ebenfalls wie bei *E. coli* zu einer signifikanten Abnahme der Anzahl der erfassten Erreger. *Klebsiella spp.* ($r = -0,80$; $p = <0,001$; $b = -0,06$) zeigte die größte Abnahme gefolgt von *Proteus spp.* ($r = -0,81$; $p = <0,001$; $b = -0,06$). Konstant blieb die Anzahl von *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.* und *Morganella morganii*.

Bei *E. faecalis*, dem häufigsten grampositiven Keim, kam es ebenfalls zu einer signifikanten Abnahme der Anzahl der erfassten Erreger ($r = -0,80$; $p = <0,001$; $b = -0,16$). Einen Rückgang der Keime bei den anderen grampositiven Erregern konnte nur bei *S. aureus* ($r = -0,75$; $p = <0,05$; $b = -0,03$) nachgewiesen werden. *E. faecium* und die Gruppe der koagulase-negativen Staphylokokken zeigten keine Veränderungen im zeitlichen Verlauf von 2005 bis 2017.

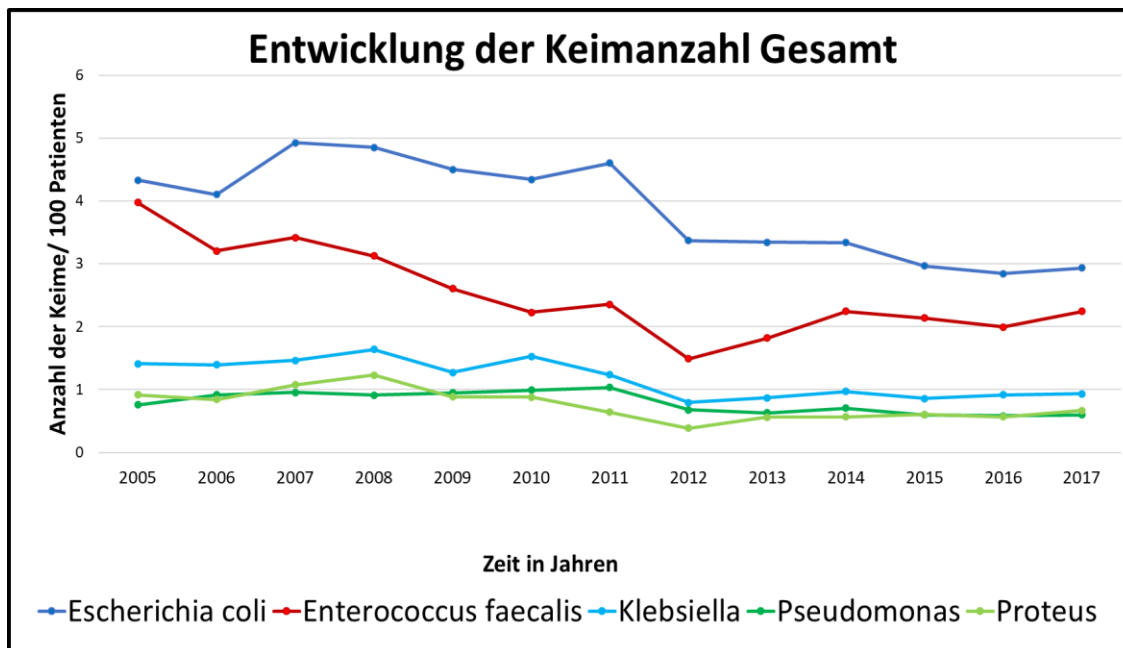


Abbildung 25: Entwicklung der Keimanzahl Gesamt

3.4.4.2 Zeitlicher Verlauf der Keimverteilung: Stationär

In den stationären Urinproben zeigte sich ebenfalls wie bei der Betrachtung aller Proben ein signifikanter Rückgang der *E. coli*-Nachweise pro 100 Patienten ($r = -0,79$; $p = <0,01$; $b = -0,38$). Auch bei *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.* und bei *Enterobacter spp.* konnte ein Abfall der Keimzahl/100 Patienten zwischen 2005 und 2017 nachgewiesen werden. Einen signifikanten Rückgang gab es bei den grampositiven Erregern *E. faecalis* ($r = -0,85$; $p = <0,001$; $b = -0,46$) und *S. aureus* ($r = -0,86$; $p = <0,001$; $b = -0,07$). Für den graphischen Verlauf siehe Abbildung 26.

Bei den Erregern aus stationären NonUrin-Proben wurden folgende Veränderungen erfasst: Neben dem, in stationären NonUrin-Proben, häufigsten Erreger *E. coli* ($r = 0,69$; $p = <0,01$; $b = 0,05$) zeigte *Pseudomonas spp.* ($r = 0,85$; $p = <0,001$; $b = 0,04$) einen signifikanten Anstieg im Beobachtungszeitraum. Einzig die Nachweise von *Proteus spp.* pro 100 Patienten waren signifikant rückläufig ($r = -0,62$; $p = <0,05$; $b = -0,01$).

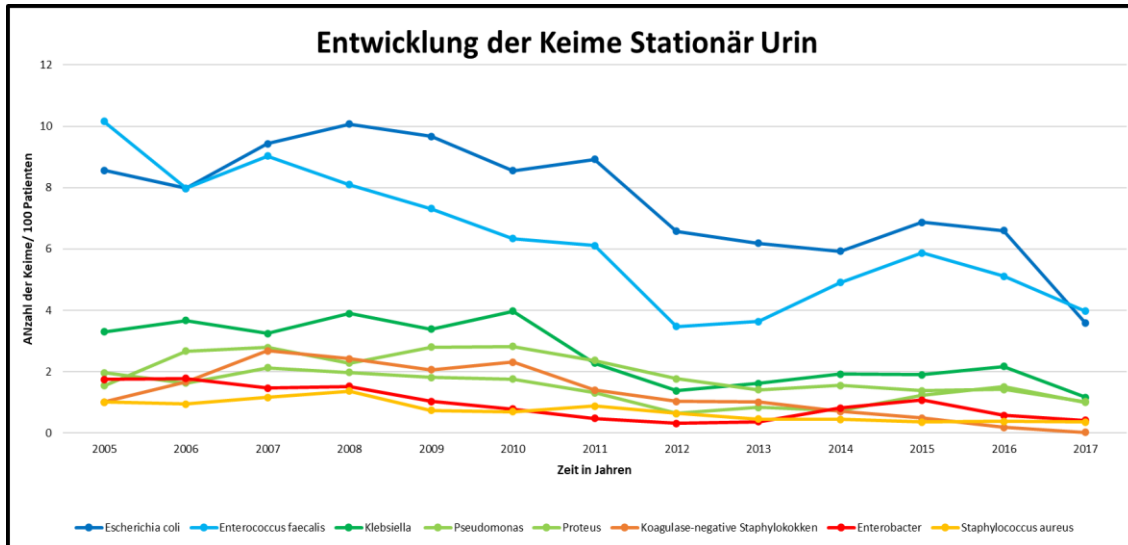


Abbildung 26: Entwicklung der Keimanzahl Stationär Urin

3.4.4.3 Zeitlicher Verlauf der Keimverteilung: Ambulant

Bei den ambulant erfassten Keimen in Urinproben zeigten 4 der 8 häufigsten Keime einen signifikanten Rückgang der Keimnachweise/100 Patienten (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*) (siehe Abbildung 27).

Bei ambulanten Erregern aus NonUrin-Proben zeigte kein Verlauf einen signifikanten Anstieg der jährlichen Keimnachweise/100 Patienten. Statistisch signifikant rückläufig zeigten sich *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* und β -hämolysierende Streptokokken der Gruppe B.

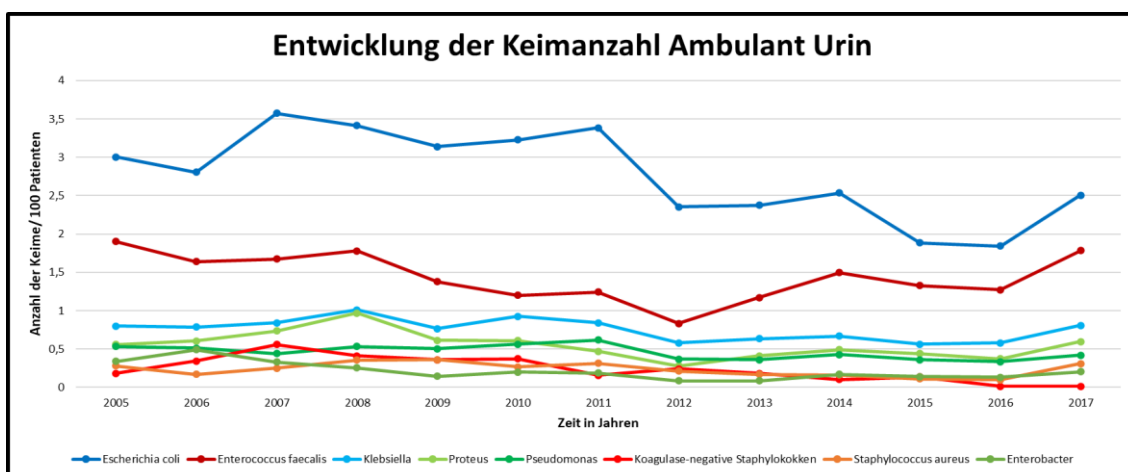


Abbildung 27: Entwicklung der Keimanzahl Ambulant Urin

3.5 Resistenzen

3.5.1 Durchschnittliche Resistenz von 2003 bis 2017

Die Gesamtdarstellung der Resistenzen der einzelnen Keime zeigt die durchschnittliche Resistenz der einzelnen Erreger gegenüber ausgewählten Antibiotika von 2003 bis 2017.

3.5.1.1 E. coli

Tabelle 7: E. coli Durchschnittsresistenz 2003-2017

Antibiotikagruppe	Antibiotika	Resistenz*	Resistenz* stationär	Resistenz* ambulant
Cephalosporine	<i>Cefazolin</i>	19%	23%	17%
	<i>Cephalexin</i>	20%	24%	18%
	<i>Cefuroxim</i>	13%	15%	12%
	<i>Cefpodoxim</i>	12%	14%	11%
	<i>Cefepim</i>	17%	18%	16%
	<i>Cefotaxim</i>	18%	19%	17%
	<i>Ceftazidim</i>	16%	17%	15%
	<i>Ceftriaxon</i>	19%	20%	18%
Fluorchinolone	<i>Ofloxacin</i>	20%	22%	18%
	<i>Moxifloxacin</i>	25%	27%	23%
	<i>Ciprofloxacin</i>	25%	28%	24%
	<i>Levofloxacin</i>	28%	30%	26%
Penicilline	<i>Ampicillin</i>	57%	62%	54%
	<i>Ampicillin/Sulb.</i> ¹	32%	34%	30%
	<i>Piperacillin mit Com./Taz.</i> ²	17%	19%	17%
Aminoglykoside	<i>Gentamicin</i>	9%	11%	9%
	<i>Tobramycin</i>	8%	9%	8%
Tetrazykline	<i>Tetrazyklin</i>	38%	41%	36%
Folsäuremetabolismus	<i>TMP/SMX</i>	35%	39%	33%
Carbapeneme	<i>Imipenem</i>	0%	0%	0%
	<i>Meropenem</i>	0%	0%	0%
Epoxid-Antibiotika	<i>Fosfomycin</i>	5%	5%	5%

* = Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 2003 bis 2017 wurden die Keime nicht immer hinsichtlich ihrer Resistenz auf alle verfügbaren Antibiotika getestet. Häufig wurden so beispielsweise bei den Cephalosporinen die potenteren Generationen (Cefotaxim) erst getestet, wenn eine Resistenz für Cefuroxim festgestellt wurde. Somit wurde E. coli insgesamt 7867-mal auf Cefuroxim, jedoch nur 4439-mal auf Cefotaxim. Durch diese Vorselektion entstehen bei den seltener getesteten Antibiotikaklassen höhere Resistenzraten.

1= Ampicillin/Sulbactam. 2= Piperacillin mit Combactam oder Tazobactam

Bei allen Cephalosporinen wurde bei stationär erfassten *E. coli* eine höhere Resistenzrate festgestellt als bei ambulant erfassten *E. coli*. Die durchschnittliche Fluorchinolone-Resistenz lag bei *E. coli* bei ca. 25% und entspricht damit genau der Ciprofloxacin-Resistenz. Wie bei den Cephalosporinen zeigte sich ein Unterschied zwischen stationären *E. coli* und ambulanten bei allen Fluorchinolonen. Alle weiteren Resistenzen können aus Tabelle 7 entnommen werden.

Von 2003 bis 2017 wurden 10% der *E. coli* aus Urinproben als ESBL klassifiziert (784 von 7.872). Stationär wurden 12% der *E. coli* als ESBL bildend nachgewiesen (337 von 2.838) und in ambulanten Urinproben war *E. coli* in 9% der Fälle (447 von 5.034) ESBL bildend. Von insgesamt 7.872 isolierten *E. coli* aus Urinproben wurden 616 (8%) als 3MRGN klassifiziert. 4MRGN konnten bei *E. coli* nicht nachgewiesen werden.

3.5.1.2 Klebsiella spp.

Bei der Gruppe der Klebsiellen zeigte sich, wie bei *E. coli*, ein Unterschied zwischen stationären und ambulanten Erregern. Die Cefuroxim-Resistenz lag im Durchschnitt bei 22% (26% stationär und 19% ambulant). 14 % der Keime waren resistent gegenüber Cefepim. (16% stationär und 12% ambulant). Bei den Penicillinen zeigte sich ebenfalls der o.g. Unterschied zwischen Erregern aus stationären und ambulanten Proben. So war beispielsweise die Resistenzrate gegenüber Piperacillin mit Combactam/Tazobactam aus stationären Proben (29%) deutlich höher als bei ambulanten Proben (22%). Auch bei den Aminoglykosiden (6%) war ein Unterschied zwischen stationären (8%) und ambulanten Erregern (5%) zu erkennen. Insgesamt vier Carbapenem-resistente Klebsiellen (0,26%) wurden im Beobachtungszeitraum von 2003 bis 2017 erfasst. Jeweils zwei der Carbapenem-resistenten Erregern wurden im stationären und ambulanten Umfeld isoliert. Alle weiteren durchschnittlichen Resistenzen können aus Tabelle 8 entnommen werden.

11% (260 von 2336) aller nachgewiesenen Erreger aus der Klebsiella-Gruppe wurden im Antibiogramm als ESBL bildend identifiziert. Während 14% (131 von 942) der stationär isolierten Klebsiellen eine ESBL produzierten, wurden nur bei 9% (129 von 1394) der Klebsiellen aus ambulanten Proben eine ESBL nachgewiesen.

8% (184) aller isolierten Klebsiellen wurden nach Antibiogramm als 3MRGN eingestuft. Von 2003 bis 2017 konnten fünf 4MRGN (0,2%) nachgewiesen werden. Im stationären Bereich wurden prozentual mehr 3MRGN (85, 9%) und 4MRGN (3, 0,3%) als im ambulanten Bereich (3MRGN: 99, 7%; 4MRGN: 2, 0,1%) erfasst.

Tabelle 8: *Klebsiella* spp. Durchschnittsresistenz 2003-2017

Antibiotikagruppe	Antibiotika	Resistenz*	Resistenz* stationär	Resistenz* ambulant
Cephalosporine	<i>Cefazolin</i>	34%	37%	31%
	<i>Cephalexin</i>	32%	35%	30%
	<i>Cefuroxim</i>	22%	26%	19%
	<i>Cefpodoxim</i>	21%	24%	19%
	<i>Ceftriaxon</i>	22%	24%	19%
	<i>Cefotaxim</i>	17%	21%	14%
	<i>Ceftazidim</i>	14%	17%	11%
	<i>Cefepim</i>	14%	16%	12%
Fluorchinolone	<i>Ofloxacin</i>	11%	13%	10%
	<i>Moxifloxacin</i>	15%	15%	16%
	<i>Ciprofloxacin</i>	14%	15%	13%
	<i>Levofloxacin</i>	15%	16%	15%
Penicilline	<i>Ampicillin/Sulb.</i>	31%	33%	30%
	<i>Amoxicillin/Clav.</i>	29%	33%	25%
	<i>Piperacillin mit Com./Taz.</i>	25%	29%	22%
Aminoglykoside	<i>Gentamicin</i>	6%	8%	5%
	<i>Tobramycin</i>	7%	8%	5%
Tetrazykline	<i>Tetrazyklin</i>	20%	22%	19%
Folsäuremetabolismus	<i>TMP/SMX</i>	20%	22%	19%
Carbapeneme	<i>Imipenem</i>	0%	0%	0%
	<i>Meropenem</i>	0%	0%	0%
Epoxid-Antibiotika	<i>Fosfomycin</i>	19%	19%	20%

3.5.1.3 Proteus spp.:

Tabelle 9: *Proteus* spp. Durchschnittsresistenzen 2003-2017

Antibiotikagruppe	Antibiotika	Resistenz*	Resistenz* stationär	Resistenz* ambulant
Cephalosporine	<i>Cefazolin</i>	19%	21%	18%
	<i>Cephalexin</i>	19%	21%	17%
	<i>Cefuroxim</i>	13%	15%	12%
	<i>Cefpodoxim</i>	8%	8%	8%
	<i>Ceftriaxon</i>	4%	3%	5%
	<i>Cefotaxim</i>	6%	5%	6%
	<i>Ceftazidim</i>	5%	4%	5%
	<i>Cefepim</i>	3%	3%	3%
Fluorchinolone	<i>Ofloxacin</i>	3%	2%	3%
	<i>Moxifloxacin</i>	9%	8%	9%
	<i>Ciprofloxacin</i>	9%	8%	9%
	<i>Levofloxacin</i>	11%	10%	12%
Penicilline	<i>Ampicillin</i>	37%	38%	37%
	<i>Ampicillin/Subb.</i>	9%	8%	9%
	<i>Amoxicillin/Clav.</i>	4%	4%	3%
	<i>Piperacillin mit Com./Taz.</i>	3%	2%	3%
Aminoglykoside	<i>Gentamicin</i>	10%	8%	10%
	<i>Tobramycin</i>	8%	6%	9%
Folsäuremetabolismus	<i>TMP/SMX</i>	34%	32%	34%
Carbapeneme	<i>Imipenem</i>	0%	0%	0%
	<i>Meropenem</i>	0%	0%	0%

Das Fluorchinolon Ofloxacin zeigte eine auffällig niedrige Resistenzrate (3%) diese lässt sich dadurch erklären, dass Ofloxacin nur von 2003 bis 2007 getestet wurde und es im zeitlichen Verlauf zu einem deutlichen Resistenzanstieg der Fluorchinolone kam (siehe Abbildung 36). Drei der insgesamt 909 getesteten Erreger der *Proteus*-Gruppe waren Imipenem-resistent. (0,33%). Bei Meropenem wurden alle 912 getesteten Keime als sensibel gewertet. Alle weiteren durchschnittlichen Resistenzraten von *Proteus* können in Tabelle 9 eingesehen werden.

In 3% der Fälle wurden aus Urinproben isolierte Erreger der *Proteus*-Gruppe als ESBL klassifiziert (51 von 1.515). Es gab keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich stationären (3%, 15 von 518) oder ambulanten Ursprungs (4%, 36 von 997).

Bei 33 (2,2%) der als *Proteus spp.* identifizierten Erregern zeigte das Antibiogramm das Vorhandensein einer 3MRGN-Resistenz. Bei der Häufigkeit der 3MRGN gab es keinen Unterschied zwischen stationären und ambulanten Ursprung.

3.5.1.4 Enterobacter spp.:

Tabelle 10: *Enterobacter spp.* Durchschnittsresistenz 2003-2017

Antibiotikagruppe	Antibiotika	Resistenz*	Resistenz* stationär	Resistenz* ambulant
Cephalosporine	<i>Cefuroxim</i>	54%	55%	54%
	<i>Cefpodoxim</i>	50%	50%	50%
	<i>Ceftriaxon</i>	13%	13%	14%
	<i>Cefotaxim</i>	15%	13%	17%
	<i>Ceftazidim</i>	14%	12%	16%
	<i>Cefepim</i>	3%	2%	3%
Fluorchinolone	<i>Ofloxacin</i>	7%	6%	8%
	<i>Moxifloxacin</i>	8%	7%	10%
	<i>Ciprofloxacin</i>	6%	5%	6%
	<i>Levofloxacin</i>	5%	5%	6%
Penicilline	<i>Piperacillin mit Com./Taz.</i>	15%	14%	16%
Aminoglykoside	<i>Gentamicin</i>	5%	5%	4%
	<i>Tobramycin</i>	5%	5%	5%
Tetrazykline	<i>Tetrazyklin</i>	21%	21%	20%
Folsäuremetabolismus	<i>TMP/SMX</i>	14%	16%	12%
Carbapeneme	<i>Imipenem</i>	0%	0%	0%
	<i>Meropenem</i>	0%	0%	0%

Während Cefuroxim (54%) und Cefpodoxim (50%) hohe Resistenzen aufzeigten, zeigten die Cephalosporine Ceftriaxon (13%), Cefotaxim (15%) und Ceftazidim (14%) niedrigere Resistenzen. Cefepim besaß mit 3% ein sehr niedriges Resistenzniveau. Bei Piperacillin mit Combactam/Tazobactam waren durchschnittlich 15% der als *Enterobacter spp.* erfassten Keime resistent. Die Carbapeneme wurden bis auf zwei als intermediär klassifizierte *Enterobacter spp.*, als sensibel registriert. Alle weiteren Resistenzen sind in Tabelle 10 zu finden.

27 (3,7%) der als *Enterobacter spp.* erfassten Keime wurden als 3MRGN identifiziert. Davon 10 (2,9%) aus dem stationären und 17 (4,5%) aus dem ambulanten Umfeld. Von 2003 bis 2017 wurde nur ein 4MRGN nachgewiesen.

3.5.1.5 *Pseudomonas* spp.:

Tabelle 11: *Pseudomonas* spp. Durchschnittsresistenz 2003-2017

Antibiotikagruppe	Antibiotika	Resistenz*	Resistenz* stationär	Resistenz* ambulant
Cephalosporine	<i>Ceftazidim</i>	4%	3%	5%
	<i>Cefepim</i>	3%	2%	3%
Fluorchinolone	<i>Ofloxacin</i>	25%	30%	21%
	<i>Moxifloxacin</i>	32%	34%	30%
	<i>Ciprofloxacin</i>	22%	23%	21%
	<i>Levofloxacin</i>	27%	26%	28%
Penicilline	<i>Piperacillin mit Com./Taz.</i>	5%	5%	5%
Aminoglykoside	<i>Gentamicin</i>	7%	6%	7%
	<i>Tobramycin</i>	6%	5%	6%
Carbapeneme	<i>Imipenem</i>	5%	6%	4%
	<i>Meropenem</i>	5%	6%	4%
Fosfomycin	<i>Fosfomycin</i>	81%	82%	80%

Die Cephalosporine Ceftazidim (4%) und Cefepim (3%) zeigen niedrige Resistenzraten an. Gegenüber den Fluorchinolonen waren etwa ein Viertel der *Pseudomonaden* resistent (26%). Piperacillin mit Combactam/Tazobactam (5%) lag auf einem niedrigen Resistenzniveau. Die Aminoglykoside (6%) zeigen ebenfalls wenig Resistenzen gegenüber *Pseudomonas* spp.. Die Carbapenem-Resistenz lag im Beobachtungszeitraum bei 5%. Weitere durchschnittliche Resistenzraten können aus Tabelle 11 entnommen werden.

Von insgesamt 1570 in Urinproben nachgewiesenen *Pseudomonas* spp. wurden 117 (7,5%) als 3MRGN und 28 (1,8%) als 4MRGN klassifiziert. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Proben stationären oder ambulanten Ursprungs.

3.5.1.6 *S. aureus*:

Tabelle 12: *S. aureus* Durchschnittsresistenz 2003-2017

Antibiotikagruppe	Antibiotikum	Resistenz*	Resistenz* stationär	Resistenz* ambulant
Cephalosporine	<i>Cefazolin</i>	22%	25%	21%
	<i>Cephalexin</i>	21%	24%	19%
	<i>Cefuroxim</i>	22%	25%	21%
	<i>Cefpodoxim</i>	23%	25%	21%
	<i>Ceftriaxon</i>	61%	58%	63%
	<i>Cefotaxim</i>	54%	53%	54%
	<i>Ceftazidim</i>	86%	84%	87%
	<i>Cefepim</i>	59%	59%	59%
Fluorchinolone	<i>Ofloxacin</i>	46%	53%	41%
	<i>Moxifloxacin</i>	34%	37%	32%
	<i>Ciprofloxacin</i>	42%	48%	38%
	<i>Levofloxacin</i>	40%	48%	36%
Penicilline	<i>Flucloxacillin</i>	21%	24%	19%
	<i>Ampicillin</i>	84%	88%	81%
	<i>Ampicillin/Sulb.</i>	21%	24%	19%
	<i>Amoxicillin/Clav.</i>	28%	33%	24%
	<i>Piperacillin mit Com./Taz.</i>	47%	48%	47%
Aminoglykoside	<i>Gentamicin</i>	4%	5%	3%
	<i>Tobramycin</i>	20%	23%	17%
Tetrazykline	<i>Tetrazyklin</i>	5%	4%	5%
Folsäuremetabolismus	<i>TMP/SMX</i>	1%	3%	1%
Carbapeneme	<i>Imipenem</i>	57%	56%	58%
	<i>Meropenem</i>	57%	56%	58%
Epoxid-Antibiotika	<i>Fosfomycin</i>	5%	4%	5%
Glykopeptide	<i>Vancomycin</i>	0%	0%	0%

S. aureus wurde wesentlich häufiger auf die Cephalosporine Cefazolin (22% bei 604 Testungen), Cephalexin (21% bei 636 Testungen), Cefuroxim (22% bei 604 Testungen) und Cefpodoxim (23% bei 604 Testungen) getestet als auf andere Cephalosporine. Cefepim (59% bei 222 Testungen), Ceftazidim (231 von 269 Testungen) und Cefotaxim (54% bei 245 Testungen) zeigten dadurch wesentlich höhere Resistenzen.

40% aller nachgewiesenen *S. aureus* wurden als Fluorchinolon-resistent klassifiziert. Die stationären Keime (46%) waren deutlich resistenter als die ambulanten (36%). 21% der

S. aureus waren gegenüber Ampicillin/Sulbactam bei 636 Testungen resistent. 275 Tests auf Piperacillin mit Combactam/Tazobactam zeigten eine 47-prozentige Resistenz. Bei den Aminoglykosiden zeigte sich ein Unterschied zwischen beiden Wirkstoffen: Als Tobramycin-resistent wurden 20% der Keime klassifiziert. Resistent gegenüber Gentamicin waren nur 5% aller *S. aureus*. Bei den Carbapenemen zeigten sich Imipenem (57% resistent bei 227 Testungen) und Meropenem (57% resistent bei 225 Testungen) mit einem hohen Anteil an resistenten Keimen. Keiner, der insgesamt 689 getesteten *S. aureus*, war resistent gegen Vancomycin. Einen Überblick über die Resistenzraten von *S. aureus* gibt Tabelle 12.

Von insgesamt 703 in Urinproben isolierten *S. aureus* wurden 21% (n = 146) als MRSA klassifiziert. Davon wurden 24% (n = 65) stationär und 19% (n = 65) ambulant erfasst (siehe Tabelle 12).

3.5.1.7 *E. faecalis*:

Tabelle 13: *E. faecalis* Durchschnittsresistenz 2003-2017

Antibiotikagruppe	Antibiotika	Resistenz*	Resistenz* stationär	Resistenz* ambulant
Fluorchinolone	<i>Ofloxacin</i>	28%	30%	26%
	<i>Moxifloxacin</i>	33%	36%	31%
	<i>Ciprofloxacin</i>	30%	33%	28%
	<i>Levofloxacin</i>	31%	35%	28%
Penicilline	<i>Ampicillin</i>	1%	1%	0%
	<i>Ampicillin/Subb.</i>	0%	0%	0%
	<i>Piperacillin mit Com./Taz.</i>	1%	1%	0%
Folsäuremetabolismus	<i>TMP/SMX</i>	34%	36%	32%
Carbapeneme	<i>Imipenem</i>	0%	1%	0%
	<i>Meropenem</i>	1%	1%	1%
Fosfomycin	<i>Fosfomycin</i>	54%	56%	53%
Glykopeptide	<i>Vancomycin</i>	1%	1%	1%

34% der stationär eingeschickten *E. faecalis* waren resistent gegenüber Fluorchinolonen, im Vergleich dazu waren die ambulanten *E. faecalis* in 28% der Fälle resistent. Die durchschnittliche Fluorchinolon-Resistenz lag bei 31%. Von 2003 bis 2017 wurden nur 29 aller *E. faecalis* resistent gegen Ampicillin getestet (22 stationär und 7 ambulant), das entsprach einem Prozentsatz von 0,56%. 22 Keime zeigten eine Resistenz gegenüber

Piperacillin mit Combactam/Tazobactam (0,39%). Insgesamt 13 *E. faecalis* (0,47%) wurden im Beobachtungszeitraum resistent gegenüber Imipenem getestet. Die durchschnittliche Vancomycin-Resistenz lag bei *E. faecalis* bei 0,56% (13 von 2309).

3.5.1.8 *E. faecium*:

Tabelle 14: *E. faecium* Durchschnittsresistenz 2003-2017

Antibiotikagruppe	Antibiotika	Resistenz*	Resistenz* stationär	Resistenz* ambulant
Tetrazykline	<i>Tetrazyklin</i>	24%	24%	23%
Glykopeptide	<i>Vancomycin</i>	8%	8%	9%

E. faecium zeigte, wie *E. faecalis*, eine 100% Resistenz gegenüber den Cephalosporinen. Auch gegenüber den Fluorchinolonen (96%), allen β -Lactam-Antibiotika (99%) und den Aminoglykosiden (97%) war *E. faecium* nahezu vollständig resistent. Bei Tetrazyklin zeigten 24% der *E. faecium* bei 398 Testungen eine Resistenz auf. Carbapeneme und Fosfomycin waren ebenfalls nahezu 100% resistent.

Insgesamt wurden 32 Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) innerhalb des Beobachtungszeitraums erfasst. Bei 372 erfolgten Testungen ergab sich dadurch eine Resistenzquote von 8% (18 stationär (7,5%) und 14 ambulant (8,5%)).

3.5.2 Zeitlicher Verlauf der Resistenzentwicklung

3.5.2.1 *E. coli*

Im Beobachtungszeitraum war, bis auf Ceftazidim und Cefotaxim, bei allen Cephalosporinen eine Zunahme der Resistenz zu beobachten. Den größten signifikanten Anstieg zeigte die Cefazolin-Resistenzrate ($r = 0,73$; $p = <0,001$; $b = 0,0058$) und die Cefuroxim-Resistenzrate ($r = 0,88$; $p = <0,001$; $b = 0,0056$). In Abbildung 28 wird neben der Zunahme der Resistenz auch die Zunahme der Testungen und damit Erregernachweise deutlich. Eine Veränderung der Grenzwerte bei Cefuroxim ab Mitte 2015 führte dazu, dass Enterobakterien auch ohne einen Resistenzmechanismus (Wildtyp) nur als „intermediär“ klassifiziert wurden.

Beim oralen Cephalosporin Cefpodoxim zeigte sich ebenfalls eine signifikante Steigerung des Resistenzniveaus ($r = 0,86$; $p = <0,001$; $b = 0,0055$). Bei anderen

Cephalosporinen wie Cefepim und Ceftriaxon zeigte sich optisch sowie im Rangkorrelationstest nach Spearman eine Zunahme der Resistenzraten.

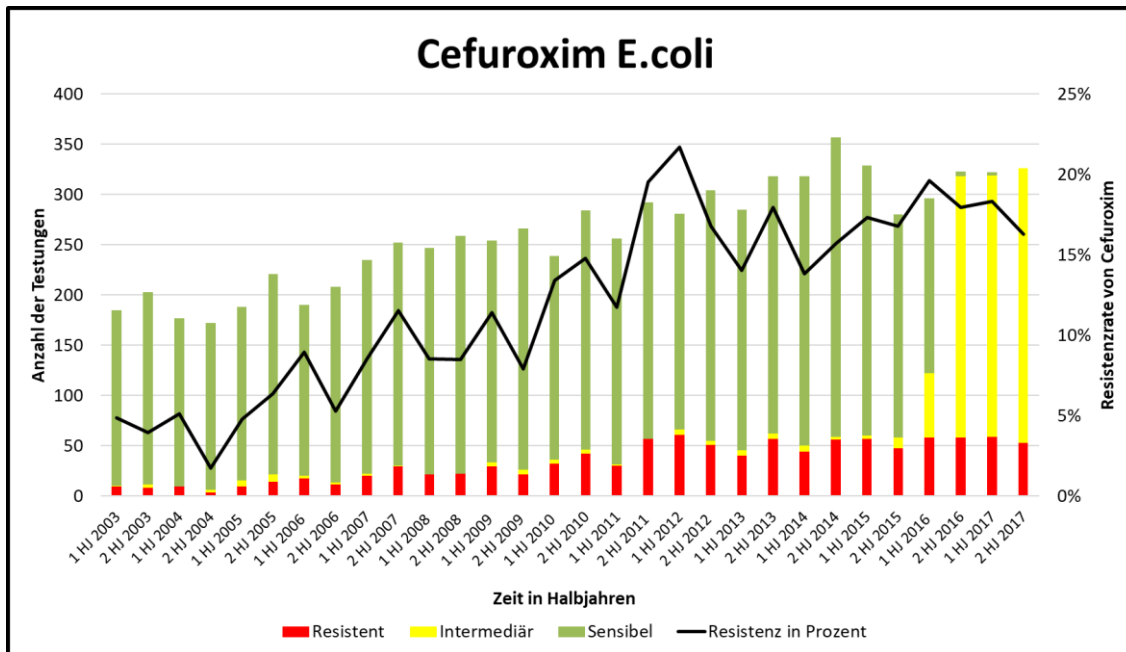


Abbildung 28: Resistenzrate von Cefuroxim bei E. coli

Bei den Fluorchinolonen stieg das Resistenzniveau bei Ciprofloxacin, Moxifloxacin und Ofloxacin kontinuierlich an. Der Resistenzanstieg von Ciprofloxacin ($r = 0,72$; $p < 0,001$; $b = 0,0045$) war der beste Marker für die Resistenzentwicklung der

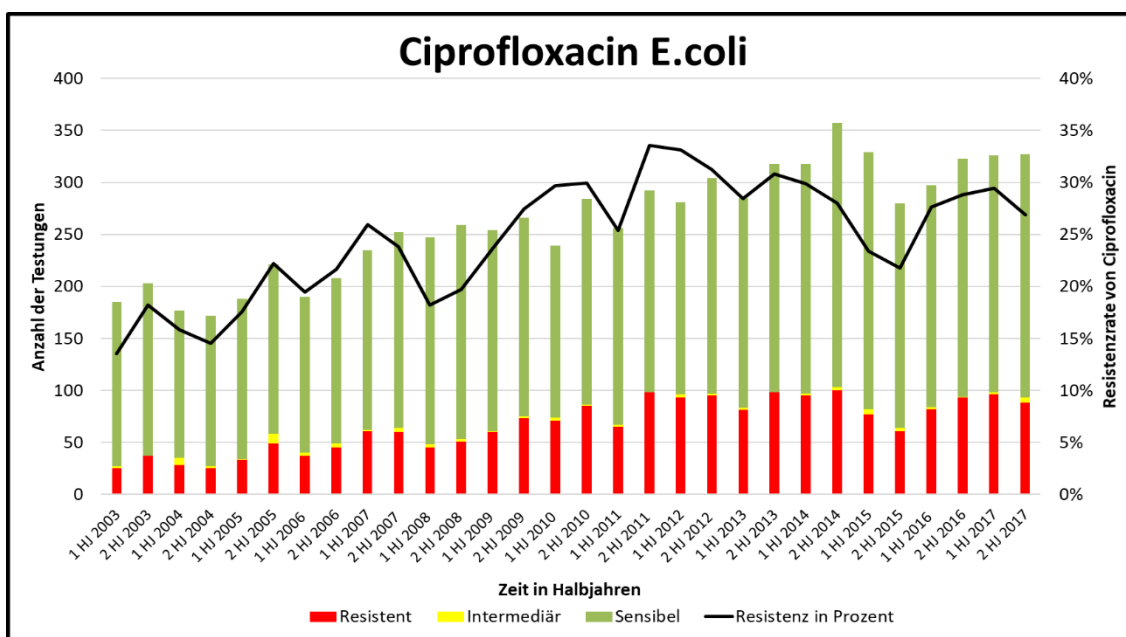


Abbildung 29: Resistenzrate von Ciprofloxacin bei E. coli

Fluorchinolone, da es über den gesamten Beobachtungszeitraum getestet wurde (siehe Abbildung 29).

Die Ampicillin/Sulbactam-Resistenz stieg von 2003 bis 2017 signifikant an ($r = 0,77$; $p = <0,001$; $b = 0,0093$), während die Resistenz von *E. coli* gegenüber Piperacillin mit Combactam/Tazobactam im zeitlichen Verlauf abnahm ($r = -0,57$; $p = <0,01$; $b = -0,0067$).

Das Resistenzniveau bei den Aminoglykosiden nahm im Beobachtungszeitraum zu. Gentamicin ($r = 0,36$; $p = <0,05$; $b = 0,0014$) zeigte einen signifikanten Anstieg. Auch bei Tobramycin ($r_{sp} = 0,68$; $p_{sp} = <0,01$) war ein tendenzieller Anstieg zu verzeichnen.

Bei Tetrazyklin konnte ein signifikanter Rückgang des Resistenzniveaus beobachtet werden ($r = -0,65$; $p = <0,001$; $b = -0,0035$). Die TMP/SMX-Resistenzrate ($r_{sp} = -0,69$; $p_{sp} = <0,001$) und die Fosfomycin-Resistenzrate ($r_{sp} = -0,83$; $p_{sp} = <0,001$) zeigten beide eine rückläufige Tendenz. (vgl. Abbildung 30).

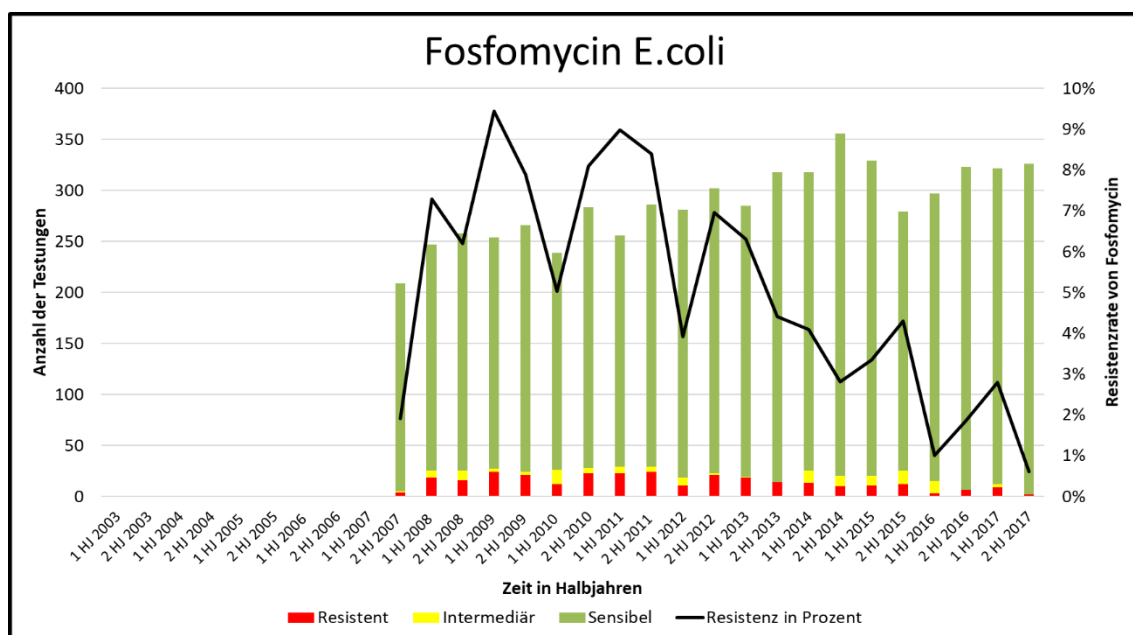


Abbildung 30: Resistenzrate von Fosfomycin bei *E. coli*

Durchschnittlich wurden jedes Halbjahr 26 *E. coli* mit ESBL erfasst (11 stationär und 15 ambulant). Die Anzahl der *E. coli* mit ESBL stieg parallel mit der Gesamtanzahl der *E. coli* an ($r = 0,88$; $p = <0,001$; $b = 1,74$). Neben der Anzahl erhöhte sich aber auch der Anteil der *E. coli* mit ESBL am Gesamtanteil der *E. coli* signifikant ($r = 0,84$; $p = <0,001$; $b = 0,005$) (siehe Abbildung 31).

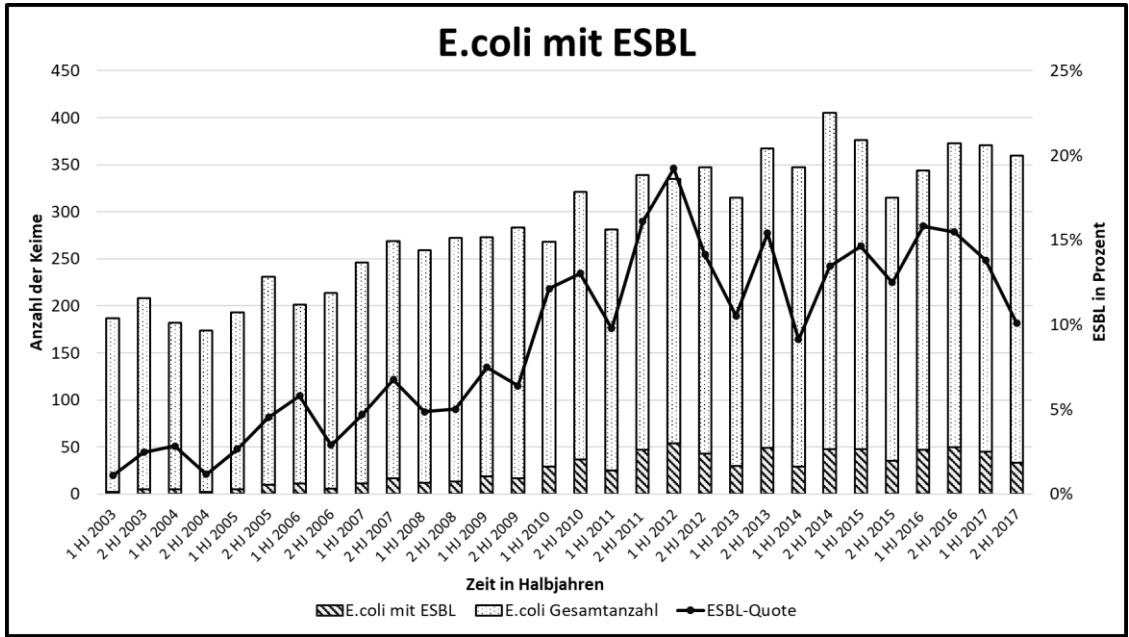


Abbildung 31: *E. coli* mit ESBL

Im Beobachtungszeitraum kam es zu einem signifikanten Anstieg sowohl der absoluten Anzahl von 3MRGN *E. coli* ($r = 0,85$; $p = >0,001$; $b = 1,31$) als auch deren Anteil an allen *E. coli* ($r = 0,79$; $p = <0,001$; $b = 0,0037$).

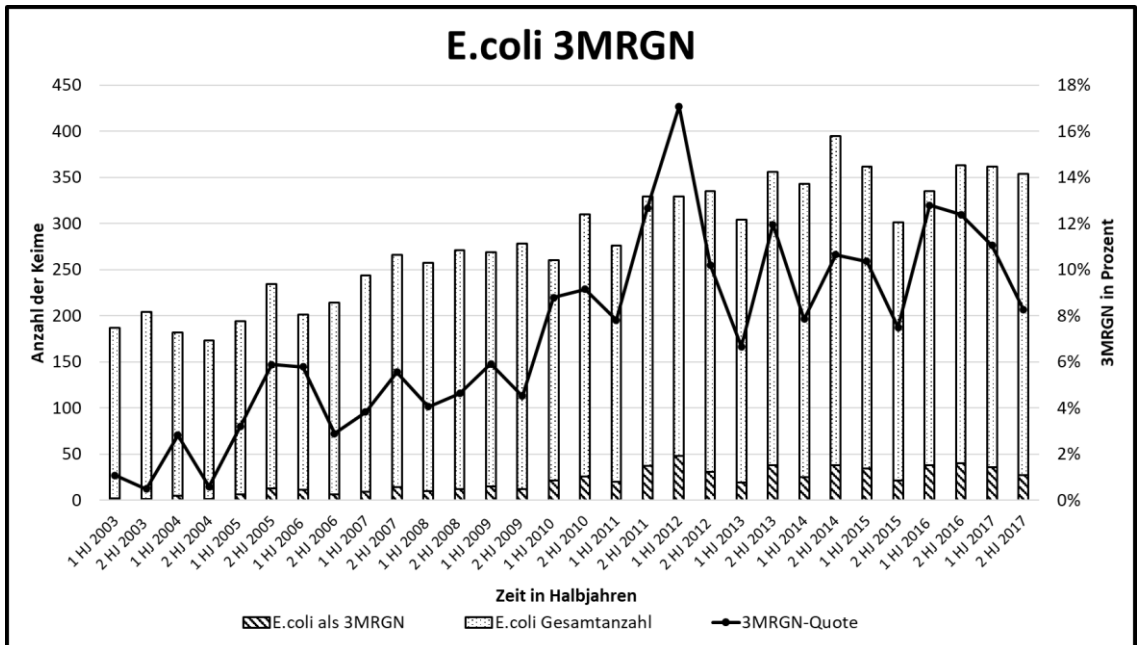


Abbildung 32: *E. coli* 3MRGN

3.5.2.1.1 Vergleich E. coli: Stationär vs. Ambulant:

Im Vergleich der ambulanten mit der stationären Resistenzentwicklung zeigte sich, dass es in den meisten Fällen bei den ambulanten *E. coli* zu einem stärkeren Anstieg der Resistenz kam.

Bei den Cephalosporinen war der größte Unterschied in Bezug auf die Steigung des Anstiegs ($b_a = \text{°ambulante}$; $b_s = \text{°stationär}$) bei Cefuroxim ($b_a = 0,0058$; $b_s = 0,0051$) zu finden. Auch bei Cefpodoxim, Cefazolin verlief der Anstieg steiler. Bei Ceftriaxon ($r = 0,41$; $p < 0,05$; $b = 0,0043$) konnte nur bei den aus ambulanten Proben isolierten *E. coli* ein signifikanter Anstieg des Resistenzniveaus bewiesen werden.

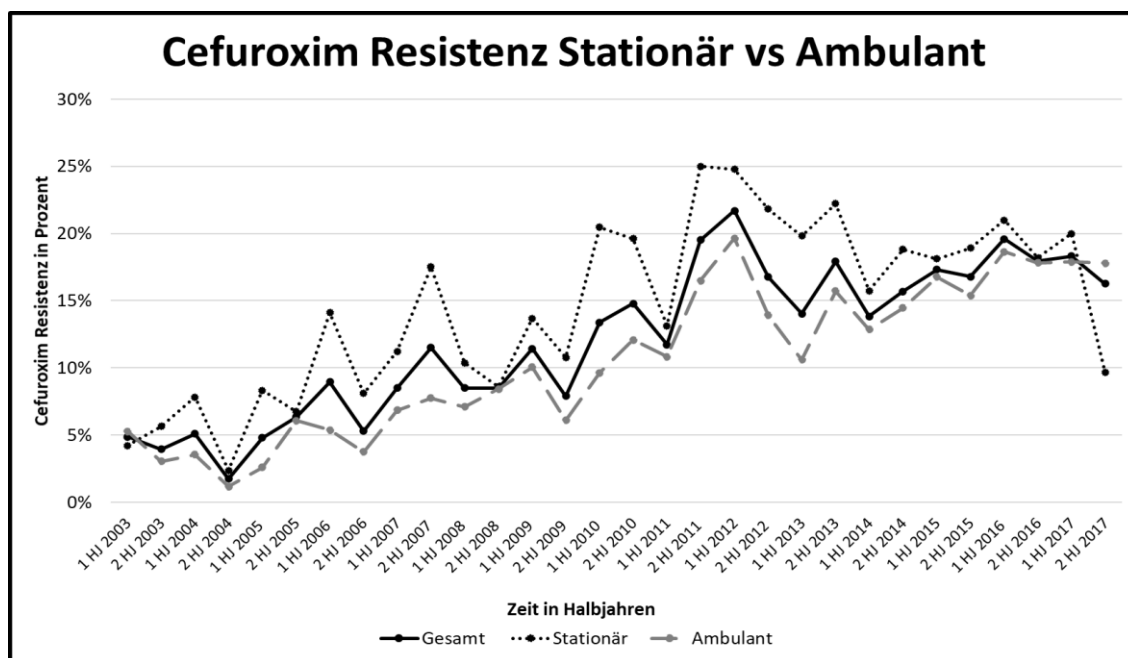


Abbildung 33: Cefuroxim-Resistenz *E. coli* Vergleich Stationär vs. Ambulant

Bei den β -Lactam-Antibiotika gab es ebenfalls einen Unterschied zwischen ambulanten und stationären *E. coli*. Bei Ampicillin/Sulbactam ($b_a = 0,0095$, $b_s = 0,0089$) war der Anstieg des Resistenzniveaus bei den ambulanten *E. coli* steiler, während bei Piperacillin mit Combactam/Tazobactam ($b_a = -0,0079$, $b_s = -0,0052$) das Resistenzniveau der ambulanten *E. coli* schneller abfällt.

Beim Aminoglykosid Gentamicin ($r = 0,40$; $p < 0,05$; $b_a = 0,0015$) konnte nur bei den ambulanten *E. coli* ein signifikanter Anstieg der Resistenzen nachgewiesen werden. Die signifikante Abnahme der Resistenz von *E. coli* gegenüber Tetrazyklin zeigte bei den

stationären *E. coli* ($b_s = -0,0048$) einen deutlich stärkeren Abfall als bei den ambulanten *E. coli* ($b_a = -0,0028$).

Bei den *E. coli* mit ESBL war der signifikante Anstieg der Anzahl der ambulant isolierten Erreger ($b_a = 1,17$) ebenfalls etwa doppelt so steil, als der der stationär isolierten Erreger ($b_s = 0,57$). Der signifikante Anstieg des Anteils der *E. coli* mit ESBL an der Gesamtanzahl aller *E. coli* war ambulant und stationär etwa gleich steil.

Bei der Anzahl der 3MRGN *E. coli* zeigte sich, dass der signifikante Anstieg der Anzahl der ambulant nachgewiesenen *E. coli* ($b_a = 0,87$) etwa doppelt so steil war, als der der stationären *E. coli* ($b_s = 0,43$). Der signifikante Anstieg des Anteils der 3MRGN an der Gesamtanzahl aller *E. coli* war in ambulant und stationär etwa gleich steil.

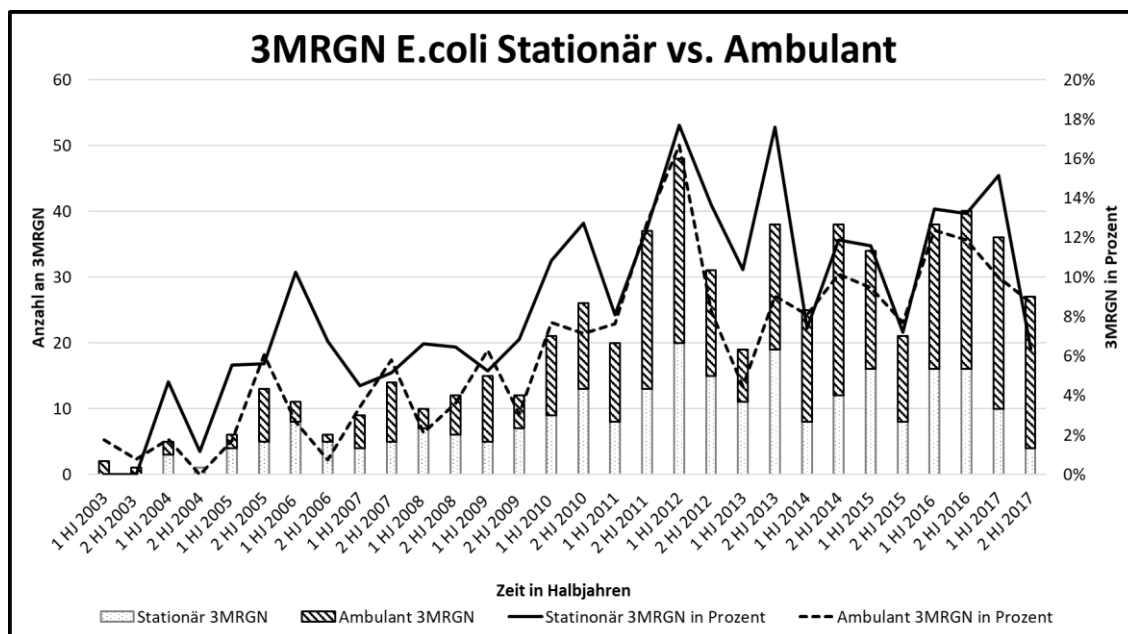


Abbildung 34: 3MRGN *E. coli* Vergleich: Stationär vs. Ambulant

3.5.2.2 Klebsiella spp.

Bei den Cephalosporinen zeigten nur die Wirkstoffe der ersten Gruppe eine Veränderung in der Resistenzrate: Bei Cefazolin ($r = -0,50$; $p = <0,01$; $b = -0,0044$) konnte eine signifikante Abnahme der Resistenz nachgewiesen werden. Cephalexin ($r_{sp} = -0,50$; $p_{sp} = <0,01$) zeigte einen tendenziellen Rückgang der Resistenzrate.

Zu einer tendenzieller Zunahme der Resistenzrate kam es bei Ofloxacin ($r_{sp} = 0,74$; $p_{sp} = <0,05$) und Moxifloxacin ($r_{sp} = 0,52$; $p_{sp} = <0,01$).

Die Resistenzrate der *Klebsiella spp.* gegenüber Piperacillin mit Combactam/Tazobactam ($r = -0,69$; $p = <0,001$; $b = -0,016$), visualisiert in Abbildung 35 und TMP/SMX ($r = -0,72$; $p = <0,001$; $b = -0,0059$) zeigten signifikante Abnahmen.

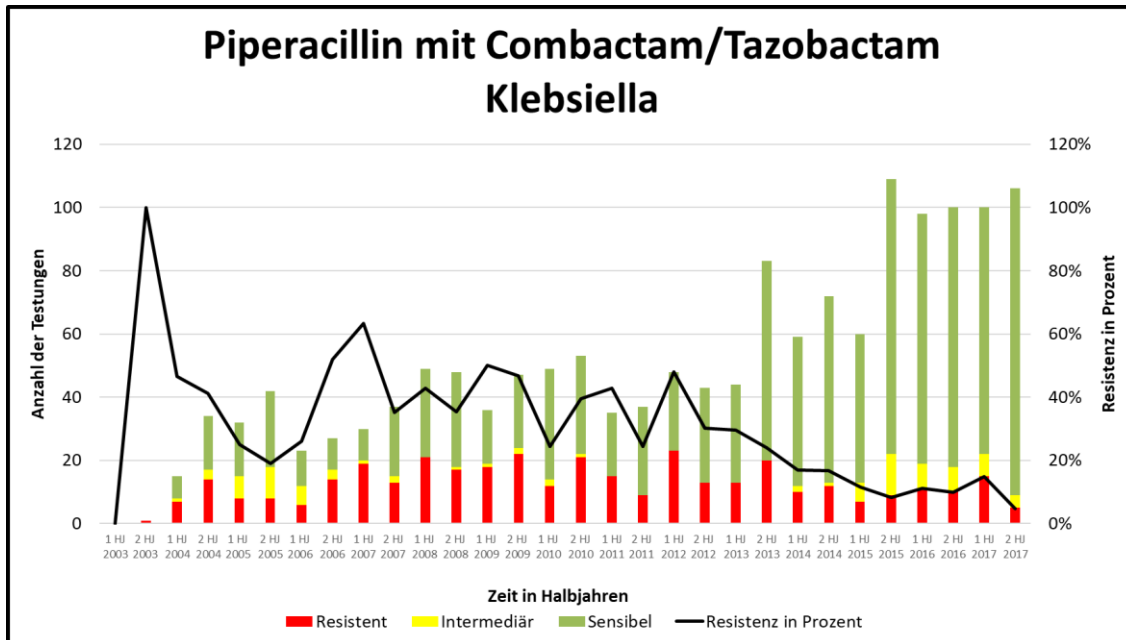


Abbildung 35: Resistenzrate von Piperacillin mit Combactam/Tazobactam bei *Klebsiella spp.*

Jedes Halbjahr wurden durchschnittlich etwa 9 *Klebsiella spp.* mit ESBL erfasst (4 stationär und 4 ambulant). Konstant blieb die Anzahl der *Klebsiella spp.* mit ESBL sowie deren Anteil an allen *Klebsiella spp.*. Durchschnittlich wurden jährlich 12 *Klebsiella spp.* mit 3MRGN aus Urinproben isoliert. Im Beobachtungszeitraum gab es keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich der Anzahl und dem Anteil von *Klebsiella spp.* mit 3- und 4MRGN.

3.5.2.3 *Proteus spp.*

Bei den Cephalosporinen konnte im Beobachtungszeitraum bei Cefuroxim ($r = 0,50$; $p = <0,001$; $b = 0,0031$) eine signifikante Zunahme der Resistenz beobachtet werden. Cefotaxim ($r_{sp} = 0,49$; $p_{sp} = <0,01$) und Ceftazidim ($r_{sp} = 0,57$; $p_{sp} = <0,01$) zeigten optisch und im Spearman-Rangkorrelationstest eine Zunahme des Resistenzniveaus.

Die Resistenz von *Proteus spp.* gegenüber Fluorchinolonen nahm ebenfalls zu. Deutlich wurde dies durch den signifikanten Anstieg der Resistenz von Levofloxacin ($r = 0,54$;

$p = <0,05$; $b = 0,0067$). Die Resistenzrate von Ciprofloxacin ($r_{sp} = 0,74$; $p_{sp} = <0,001$) nahm ebenfalls tendenziell zu (siehe Abbildung 36).

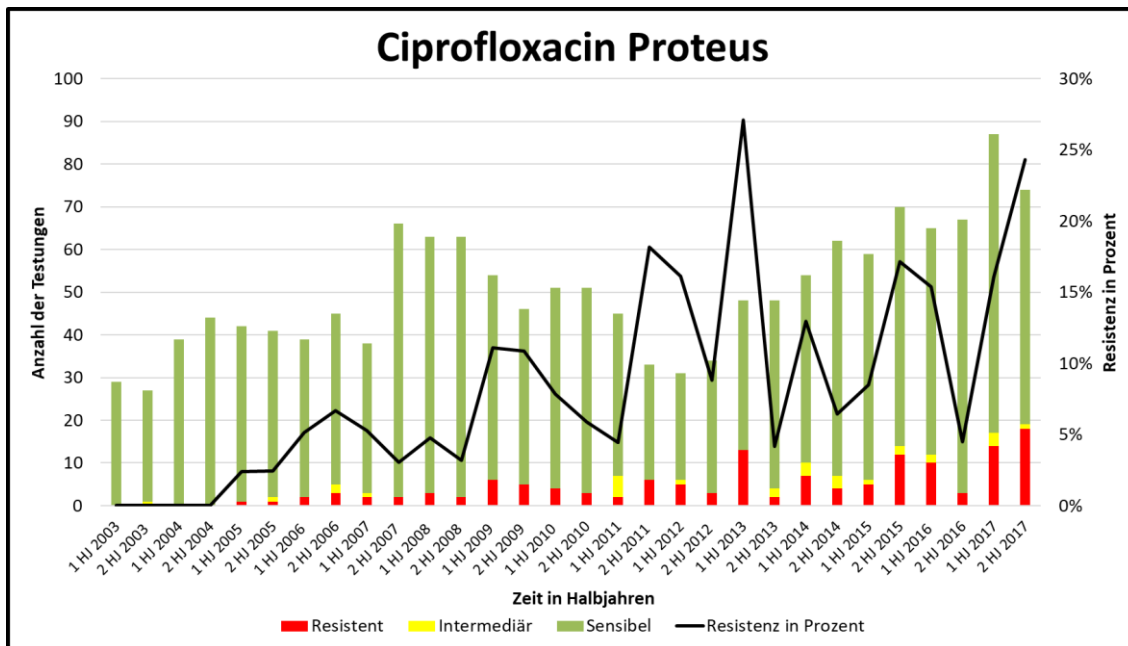


Abbildung 36: Resistenzrate an Ciprofloxacin bei *Proteus* spp.

Bei den β -Lactam-Antibiotika zeigte nur Ampicillin/Sulbactam ($r = 0,70$; $p = <0,001$; $b = 0,0038$) einen signifikanten Anstieg der Resistenzrate. Ebenfalls einen signifikanten Anstieg der Resistenz konnte bei dem Aminoglykosid Gentamicin ($r = 0,72$; $p = <0,001$; $b = 0,0057$) nachgewiesen werden.

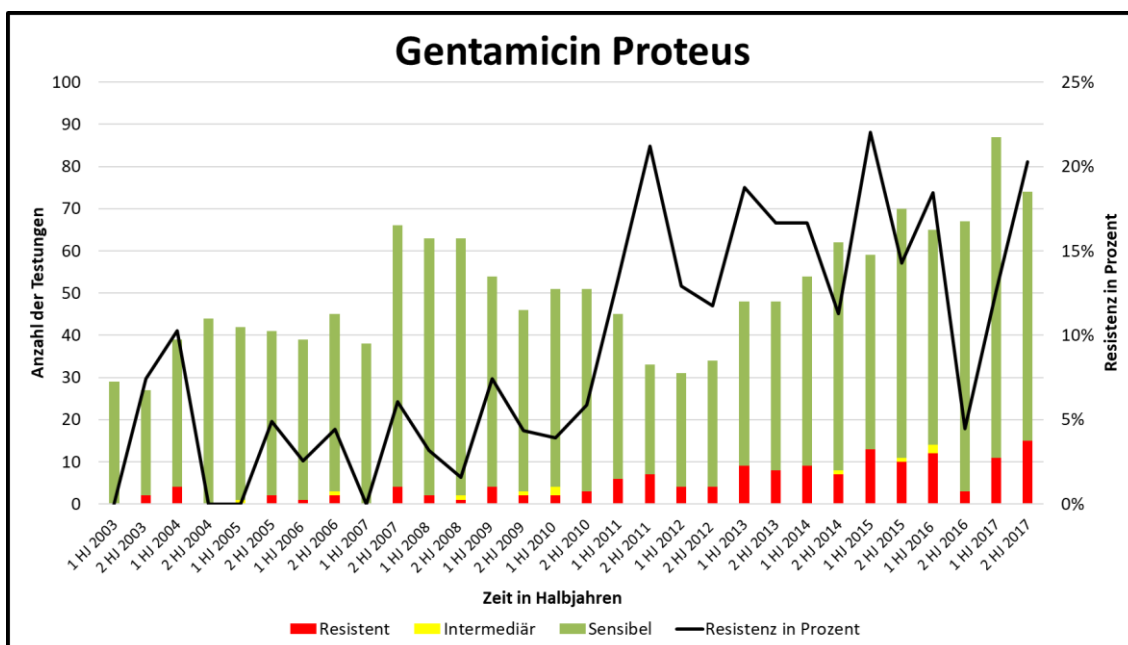


Abbildung 37: Resistenzrate von Gentamicin bei *Proteus* spp.

Durchschnittlich wurden jedes Halbjahr zwei Keime der Proteus-Gruppe mit ESBL erfasst. Die Anzahl der Keime der Proteus-Gruppe mit ESBL ($r_{sp} = 0,74$; $p_{sp} = <0,001$) stieg im Beobachtungszeitraum tendenziell an, ebenso wie der Anteil von Proteus mit ESBL an der Gesamtanzahl ($r_{sp} = 0,72$; $p_{sp} = <0,001$)

Beim Anteil der 3MRGN an der Gesamtanzahl von *Proteus spp.* ($r_{sp} = 0,50$; $p_{sp} = <0,01$) konnte von 2003 bis 2017 ein optischer Anstieg beobachtet werden.

3.5.2.4 Enterobacter spp.

Bei der Resistenz gegenüber Cephalosporinen zeigte sich bei der Cefuroxim-Resistenzrate ($r = 0,71$; $p = <0,001$; $b = 0,023$) ein signifikanter Anstieg und bei der Cefpodoxim-Resistenzrate ($r_{sp} = 0,79$; $p_{sp} = <0,001$) ein optischer Anstieg.

Von den Fluorchinolonen zeigte nur Ofloxacin ($r = 0,72$; $p = <0,05$; $b = 0,0143$) innerhalb der auf Ofloxacin getesteten 5 Jahre (2003 bis 2007) einen signifikanten Anstieg. Bei Trimethoprim/Sulfamethoxazol ($r = -0,44$; $p = <0,05$; $b = -0,0055$) und Fosfomycin konnte ein abnehmendes Resistenzniveau nachgewiesen werden ($r_{sp} = -0,78$; $p_{sp} = <0,001$).

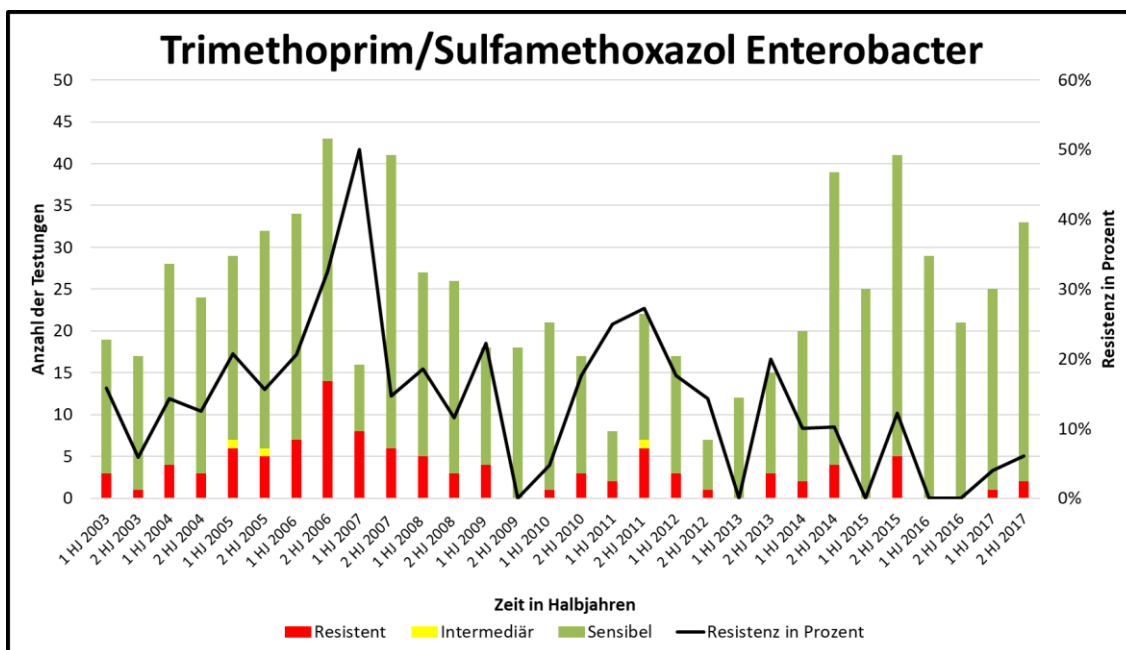


Abbildung 38: Resistenzrate von Trimethoprim/Sulfamethoxazol bei Enterobacter spp.

3.5.2.5 *Pseudomonas spp.*:

Von den gegenüber *Pseudomonas spp.* wirksamen Cephalosporinen, zeigte Cefepim ($r_{sp} = 0,39$; $p_{sp} = <0,05$) einen optischen Anstieg der Resistenz. Ein signifikanter Anstieg der Resistenzrate konnte bei Ofloxacin ($r = 0,65$; $p = <0,05$; $b = 0,022$) nachgewiesen werden.

3.5.2.6 *S. aureus*

Bei den häufig getesteten Cephalosporinen zeigten Cefazolin ($r = -0,38$; $p = <0,05$; $b = -0,0058$), Cephalexin ($r = -0,49$; $p = <0,01$; $b = -0,0074$) und Cefuroxim ($r = -0,38$; $p = <0,05$; $b = -0,0058$) einen signifikanten Rückgang des Resistenzniveaus.

Auch die seltener getesteten Antibiotika Ceftriaxon ($r = -0,79$; $p = <0,001$; $b = -0,03$), Cefotaxim ($r = -0,83$; $p = <0,001$; $b = -0,031$) und Cefepim ($r = -0,85$; $p = <0,001$; $b = -0,033$) zeigten einen signifikanten Rückgang.

Bei den β -Lactam-Antibiotika zeigte *S. aureus* ebenfalls einen Rückgang der Resistenz gegenüber Piperacillin mit Combactam/Tazobactam ($r = -0,87$; $p = <0,001$; $b = -0,034$). Das Resistenzniveau der Carbapeneme Imipenem ($r = -0,86$; $p = <0,001$; $b = -0,033$) und Meropenem ($r = -0,85$; $p = <0,001$; $b = -0,032$) zeigte, wie auch schon die Cephalosporine und die β -Lactam-Antibiotika, einen signifikanten Rückgang.

Während die Anzahl der MRSA im zeitlichen Verlauf konstant blieb, zeigte sich ein signifikanter Rückgang des Anteils der MRSA ($r = -0,39$; $p = <0,05$; $b = -0,005$) an allen nachgewiesenen *S. aureus* (siehe Abbildung 39). Hier spiegelt sich der Zusammenhang zwischen den Resistenzraten der β -Lactamantibiotika (außer Penicillin und Aminopenicilline) und der MRSA-Entwicklung wieder. Die Korrelation, die Signifikanz und auch die Dynamik des Rückgangs der MRSA-Rate entspricht der Entwicklung der Cefuroxim-Resistenz.

Ein Unterschied in der Entwicklung innerhalb des Beobachtungszeitraums zwischen stationär und ambulant isolierten MRSA konnte nicht aufgezeigt werden (siehe Abbildung 39).

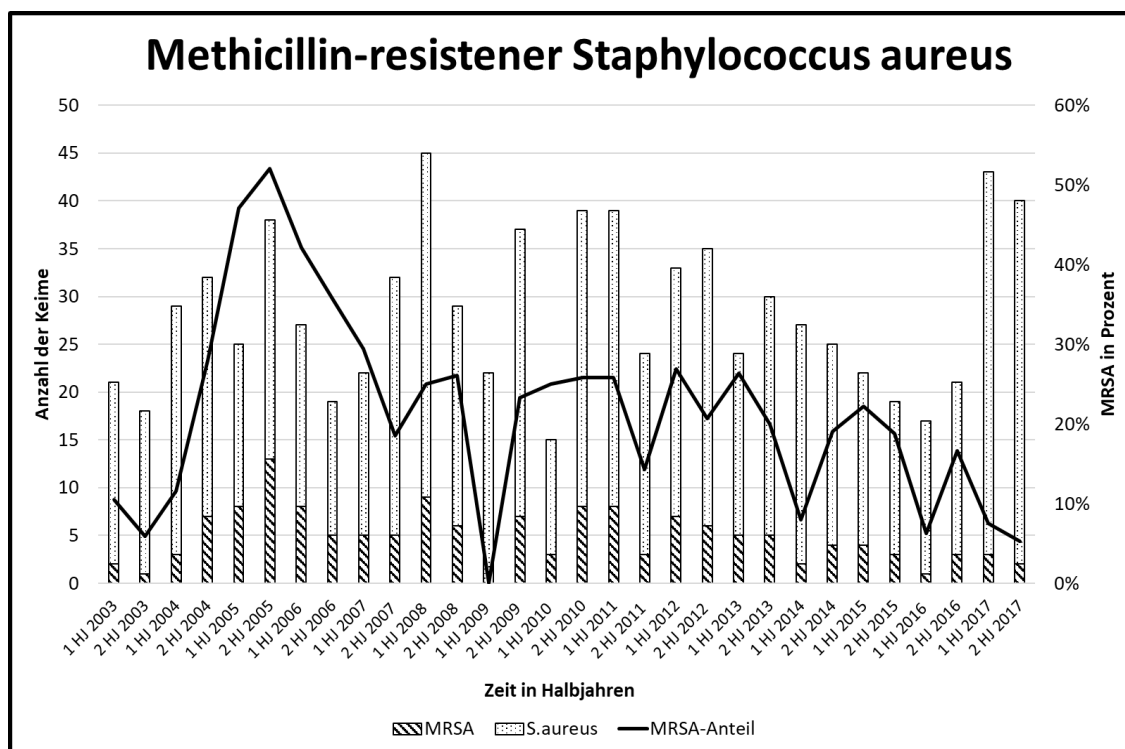


Abbildung 39: Methicillin-resistenter *S. aureus*

3.5.2.7 *E. faecalis*

Auffällig ist bei *E. faecalis* eine Diskrepanz bei der Resistenzentwicklung der Fluorchinolone. Bei Ofloxacin ($r = 0,79$; $p = <0,01$; $b = 0,018$) zeigte sich ein Anstieg der Resistenzrate, während bei Levofloxacin ($r = -0,69$; $p = <0,001$; $b = -0,012$) eine signifikante Abnahme der Resistenz zu beobachten ist. Dies erklärt sich dadurch, dass Ofloxacin von 2003 bis 2007 und Levofloxacin von 2007 bis 2017 getestet wurde. Bei Ciprofloxacin, worauf im gesamten Beobachtungszeitraum getestet wurde, konnte kein Trend nachgewiesen werden.

Bei Piperacillin mit Combactam/Tazobactam, Meropenem und Fosfomycin konnten zwar statistisch signifikante Veränderungen festgestellt werden, jedoch zeigte sich bei graphischer Überprüfung keine eindeutige Linearität aufgrund von Ausreißern (Extremwerten) oder zu großen Schwankungen in der Anzahl der Testungen pro Halbjahr.

3.5.2.8 *E. faecium*:

Bei der Resistenz gegenüber *E. faecium* zeigte nur Vancomycin ($r_{sp} = 0,40$; $p_{sp} = <0,05$) einen Anstieg des Resistenzniveaus (vgl. Abbildung 40).

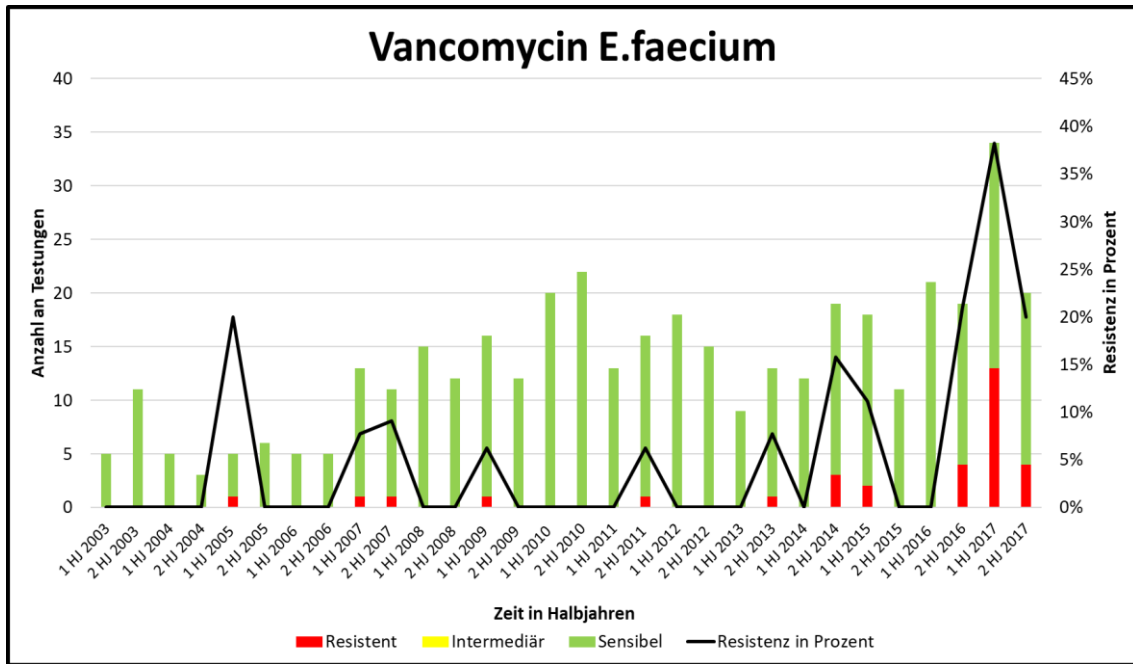


Abbildung 40: Resistenzrate von Vancomycin bei E. faecium

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde der Antibiotikaverbrauch der Urologie des Universitätsklinikums Gießen erhoben und dessen Entwicklung dargestellt und analysiert. Dazu wurde der Antibiotikaverbrauch über die Bestellungen der Apotheke und durch Auswertung der Dokumentation in der elektronischen Patientenakte (Krankenhaus-EDV) erfasst. Neben dem Antibiotikaverbrauch liefert diese Arbeit aktuelle Informationen über das stationäre und ambulante Erregerspektrum sowie die Antibiotikaresistenzlage und Entwicklung der Bakterienpopulation von Urinproben der Patienten der Urologie in Gießen.

4.1 Antibiotikaverbrauch

4.1.1 Vergleich des Antibiotikaverbrauchs 1992-2008 und 2010-2017

Der Antibiotikaverbrauch von 1992 bis 2009 wurde in DDD und somit als absoluter Verbrauch angegeben und ausgewertet, während der Antibiotikaverbrauch bzw. die Antibiotikaverbrauchsichte 2010 bis 2017 unter Zuhilfenahme der Anzahl der behandelten Patienten in der besser objektivier- und vergleichbareren Relativgröße DDD/100 Patienten angegeben wurde.

Auch die Herkunft und damit auch die Qualität der Daten unterscheidet sich deutlich. Wie bereits in Abschnitt 2.1 (Antibiotikadaten) aufgeführt setzt sich der Antibiotikaverbrauch 1992 bis 2008 aus den internen Medikamentenbestellungen der Stationen an die Krankenhausapotheke zusammen und enthält nicht nur den Verbrauch der urologischen Stationen, sondern auch den Verbrauch der Abteilungen, welche sich auf derselben Ebene befinden (Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Herz- und Gefäßchirurgie). Der Datensatz für den Zeitraum von 2010 bis 2017 ist wesentlich exakter und besteht aus den patientenspezifischen Verordnungen von Antibiotika in den elektronischen Patientenakten. Beim Zusammenführen der Listen aller Patienten entsteht eine Aufstellung aller eingesetzten Antibiotika im entsprechenden Zeitintervall.

Hinsichtlich der Applikationsart, des Anteils der unterschiedlichen Wirkstoffgruppen am Antibiotikagesamtverbrauch sowie die häufigsten eingesetzten Wirkstoffen lassen sich die beiden Datensätze jedoch gut vergleichen:

Bei beiden Datensätzen konnte eine Zunahme des Anteils der intravenös applizierten Antibiotika beobachtet werden und damit auch eine Verschiebung des Verhältnisses von oraler und parenteraler Applikationsart hin zur parenteralen Darreichungsform. Dieser Trend beginnt 1992 (90% oral und 10% parenteral) und zieht sich bis in Jahr 2017, in welchem fast 80% der verschriebenen Antibiotika parenteral appliziert wurden.

Mögliche Gründe für die Reduktion des Anteils an oral aplizierten Antibiotika könnten zum einen die durchschnittlich deutlich kürzere Liegedauer der Patienten sein. Nach Erhalt des Antibiotogramm werden Patienten meist noch mit oraler Antibiose aus dem Krankenhaus entlassen, wobei diese Antibiotikagaben dann nicht in der Verbrauchstatistik erfasst wird. Außerdem wird nach den aktuellen internen Leitlinien bei stationärer Versorgung der Patienten nahezu immer eine parenterale Antibiose bevorzugt. Des Weiteren könnten durch die Bemühungen des Antibiotic Stewardship dazu geführt haben, dass Wirkstoffgruppen mit schlechter oraler Bioverfügbarkeit wie z.B. Cefuroximaxetil oder Sultamicillin unter strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

Tabelle 15 vergleicht den Anteil am Verbrauch der häufigsten Antibiotikagruppen der beiden Beobachtungszeiträume. Es zeigt sich eine deutliche Zunahme des Anteils der Cephalosporine auf Kosten der Penicilline und Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Der Anteil an Fluorchinolonen war 2010-2017 ebenfalls höher.

Tabelle 15: Vergleich der Verhältnisse des Verbrauchs der Antibiotikagruppen

Antibiotikagruppe	Verhältnis in % (1992-2008)	Verhältnis in % (2010-2017)
Cephalosporine	17%	47%
Fluorchinolone	26%	29%
Penicilline	22%	11%
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	29%	4%
Carbapeneme	1%	2%
Aminoglykoside	2%	1%
Sonstige	4%	6%

Ein deutlicher Unterschied in den beiden Datensätzen zeigten die eingesetzten Wirkstoffe: 1992 bis 2008 wurden Trimethoprim/Sulfamethoxazol (29%), Ofloxacin

(20%) und Ampicillin/Sulbactam (15%) am häufigsten eingesetzt. Wie in Tabelle 15 aufgezeigt wurde 2010 bis 2017 deutlich häufiger auf Cephalosporine zurückgegriffen. Bei den Fluorchinolonen, welche 2010 bis 2017 etwas häufig eingesetzt wurde, wurde statt Ofloxacin auf Levofloxacin (15%) und Ciprofloxacin (14%) zurückgegriffen. Der Anteil an Trimethoprim/Sulfamethoxazol (4%) und Ampicillin/Sulbactam (5%) war deutlich geringer.

4.1.2 Antibiotikaverbrauchsichte 2010-2017 im nationalen

Vergleich:

Die Datenbank der Antibiotika-Verbrauch-Surveillance (AVS) ist ein gemeinschaftliches Projekt des Robert-Koch-Instituts und der Charité (Universitätsmedizin Berlin). Ziel des Projekts ist die Koordination und die Überwachung des deutschlandweiten Antibiotikaverbrauchs. Ein weiteres Ziel dieses Projekts ist die Bereitstellung von Feedback-Berichten an die einsendenden Krankenhäuser sowie die Unterstützung bei krankenhausinternen Antibiotic-Stewardship-Aktivitäten. Durch die zentrale Erhebung und Organisation der Verbrauchsdaten ist es möglich Referenzdaten zu Vergleichszwecken bereitzustellen und regional und national repräsentative Daten zu erheben (Robert-Koch-Institut 2020a).

Zum Vergleich der stationären Antibiotikaverbrauchsichte der Urologie von 2010 bis 2017 wurde bei der Datenbankabfrage der AVS mit folgender Abfragematrix gearbeitet: Jahr (2017) Organisationsebene (Fachbereich), Organisationseinheit (Urologie), Stationstyp (Normalstation) Wirkstoffgruppen (Antibiotika alle Ebenen der ATC-Klassifikation), Kenngröße (DDD/100PT (Patiententage-(fälle)), Versorgungstyp (Schwerpunkt- und Maximalversorgung). Tabelle 16 zeigt den Vergleich des Antibiotikaverbrauchsichte der Urologie in Gießen mit der durchschnittlichen Verbrauchsichte einer urologischen Normalstation repräsentiert durch die AVS-Referenzdaten.

Die Urologie in Gießen besitzt einen, um ein Viertel niedrigere Gesamtantibiotikaverbrauchsichte als die Referenzgruppe und liegt damit unter dem deutschlandweiten Durchschnitt von urologischen Abteilungen der Schwerpunkt- und Maximalversorgung. 2017 wurden auf den urologischen Stationen der Universitätsklinik Gießen, im Vergleich mit den Referenzdaten, deutlich weniger Cephalosporine,

Fluorchinolone und Penicilline eingesetzt. Diese Differenz ist die Hauptursache für die niedrigeren Antibiotikaverbrauchsichte.

Tabelle 16: ABV der Urologie Gießen 2017 vs. ABV aus AVS 2017

	Urologie Gießen 2017	AVS 2017 (Robert-Koch-Institut 2020a)
Antibiotikagruppe	ABV in DDD/100PT	ABV in DDD/100PT
Cephalosporine	33,29	48,14
Fluorchinolone	18,80	22,77
Penicilline	9,70	18,83
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	6,10	5,41
Carbapeneme	2,84	3,1
Nitroimidazole	0,88	0,79
Glykopeptide	0,75	0,66
Aminoglykoside	0,63	1,44
Lincosamide	0,59	0,81
Ansamycine	0,36	0,14
Tetrazykline	0,29	1,79
Nitrofurantoin	0,19	0,97
Epoxid-Antibiotika	0,17	0,16
Makrolide	0,14	0,94
Oxazolidinone	0,92	0,36
Sonstige	-	0,65
Gesamt	75,82	106,96

In den Jahren 2016 und 2017 wurde eine sprunghafte Zunahme des Einsatzes von parenteralem TMP/SMX nachgewiesen (siehe Abbildung 14). Im Vergleich zu den Referenzdaten zeigt sich insgesamt eine höhere Antibiotikaverbrauchsichte. Ab diesem Zeitraum wurde der Einsatz von TMP/SMX (zusätzlich zu Cefuroxim) für die perioperative Antibiotikaphylaxe als Standard in unserer Klinik bei Patienten ohne Keimnachweis in der Urinuntersuchung ergänzt.

Seit 2008 fasst die Arbeitsgruppe GERMAP durch regelmäßige Berichte den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in Deutschland zusammen. Im Folgenden wird sich auf die aktuelle Version GERMAP2015 bezogen (GERMAP2015).

Im deutschlandweiten Gesamtdurchschnitt war die am häufigsten eingesetzte Wirkstoffgruppe die Penicilline, gefolgt von den Cephalosporinen und den Fluorchinolonen. Makrolide und Carbapeneme wurden ebenfalls häufig verwendet. Bei der Antibiotikaverbrauchsichte der Urologie in Gießen von 2010 bis 2017 waren die Cephalosporine die mit Abstand am häufigsten eingesetzte Wirkstoffklasse danach folgten die Fluorchinolone und dann die Penicilline. Das Verhältnis zwischen Cephalosporinen und Penicillinen liegt deutschlandweit bei 46 zu 54. Im Verbrauch von Gießen 2010 bis 2017 lag das Verhältnis deutlich zu Gunsten der Cephalosporine bei 78 zu 22. Die Tatsache, dass Cephalosporine in den operativen Bereichen den Antibiotikaverbrauch dominieren, wurde im Bericht der GERMAP bestätigt. Der von der GERMAP beschriebene Trend, dass der Antibiotikaverbrauch in den letzten 10 Jahren im stationären Sektor angestiegen ist, konnte erfreulicherweise in der Urologie von 2010 bis 2017 in dieser Form nicht nachgewiesen werden (GERMAP2015).

Tabelle 17: Vergleich der häufigsten Wirkstoffe

Urologie Gießen 2010-2017		GERMAP 2015 2013/14		GERMAP 2015 2004	
Wirkstoff	Anteil am ABV	Wirkstoff	Anteil am ABV	Wirkstoff	Anteil am ABV
Cefuroxim	33,0%	Cefuroxim	15,3%	Cefuroxim	13,8%
Levofloxacin	14,7%	Piperacillin/Taz.	9,3%	TMP/SMX	7,9%
Ciprofloxacin	14,0%	Ciprofloxacin	8,2%	Ampicillin/Sulb.	6,8%
Cefotaxim	10,6%	Ceftriaxon	7,8%	Amoxicillin/Clav.	5,9%
Piperacillin/Taz.	6,1%	Metronidazol	6,5%	Ceftriaxon	5,5%

In Tabelle 17 sind die am häufigsten verwendeten Wirkstoffe gegenübergestellt. Es zeigt sich, dass die Fluorchinolone Levofloxacin und Ciprofloxacin im Verbrauch in der Urologie Gießen einen deutlich höheren Anteil ausmachten. Jedoch konnte in der Analyse

der Verbrauchsentwicklung der Urologie Gießen ein signifikanter Rückgang der Antibiotikaverbrauchsdichte der Fluorchinolone nachgewiesen werden.

In einer Studie Tammer et al. (2016) wurde der Antibiotikaverbrauchsdichte sowie das Resistenzspektrum und die Antibiotikaresistenzen von allgemeinchirurgischen Normal- und Intensivstationen im Zeitraum von 2007 bis 2011 erfasst und ausgewertet. In dieser Studie waren Ciprofloxacin, Piperacillin/Tazobactam und Imipenem die am häufigsten verwendeten Wirkstoffe. Während Ciprofloxacin und Piperacillin/Tazobactam in der Urologie (2010 bis 2017) ebenfalls häufig eingesetzt wurde, kam Imipenem deutlich seltener zum Einsatz. Bei der Verbrauchsentwicklung beschrieben Tammer et al. (2016) einen signifikanten Anstieg der gesamten Antibiotikaverbrauchsdichte und einen signifikanten Anstieg des Meropenem-Verbrauchs. Bei Ciprofloxacin wurde eine tendenzielle Zunahme der Verbrauchsdichte beschrieben. Im Beobachtungszeitraum in der Urologie (2010 bis 2017) wurde insgesamt bei Ciprofloxacin keine signifikante Veränderung der Verbrauchsdichte festgestellt, lediglich die Verbrauchsdichte von parenteralem Ciprofloxacin nahm signifikant zu. Bei den Carbapenemen zeigte sich keine Zu- oder Abnahme der Verbrauchsdichte. Eine Zunahme der Gesamtantibiotikaverbrauchsdichte konnte im Beobachtungszeitraum nicht nachgewiesen werden, da es im Gegensatz zu Tammer et al. bei vielen Antibiotikagruppen zu signifikanten Verbrauchsrückgängen von Wirkstoffen und Antibiotikagruppen kam. (Tammer et al. 2016)

4.1.3 Qualität der Antibiotikadaten

Es ist wichtig beim Vergleich der beiden Datensätze zum Antibiotikaverbrauch von 1992 bis 2008 und 2010 bis 2017 die unterschiedliche Herkunft der Datensätze zu berücksichtigen und damit auch die Qualität und Aussagekraft der Verbrauchsdaten. Der Antibiotikaverbrauchsdatensatz von 1992 bis 2008 wurde durch Zusammenfassung der Bestellungen der Stationen an die Apotheke generiert. Im Vergleich mit dem Datensatz von 2010 bis 2017 gibt es im „älteren“ Datensatz keine Sicherheit, dass die bestellten Antibiotika auch verabreicht wurden oder beispielsweise zurückgeschickt oder anderweitig verwendet wurden. Hinzu kommt, dass das Bestell- und Liefersystem der Apotheke sich bei der Verteilung der Waren auf eine Ebene (Stockwerk) bezieht. Daher ist es wahrscheinlich, dass die ermittelte Antibiotikamenge nicht nur den Verbrauch der urologischen Stationen, sondern auch den Verbrauch der Abteilungen enthält, welche sich auf derselben Ebene befinden. Es handelt sich dabei um die Stationen der Hals-Nasen-

Ohrenheilkunde und der Herz- und Gefäßchirurgie. Ebenso werden die Antibiotika in vielen Fällen als Großpackungen aus der Apotheke an die verschiedenen Stationen geliefert. Damit konnte es vorkommen, dass der Antibiotikaverbrauch durch Erfassung der Großpackung zu einem früheren Zeitpunkt steigt als die tatsächliche Verabreichung stattfindet.

Der Datensatz mit der Antibiotikaverbrauchsdichte von 2010 bis 2017 stellt den tatsächlichen Antibiotikaverbrauch dar, da von der Apotheke und den ärztlichen Mitarbeitern für jeden Patient die Medikation und damit auch die Antibiotikaverabreichung einzeln und manuell in die Software des klinischen Patientenmanagement eingegeben wurde. Damit sind diese Verbrauchsdaten sehr nahe am exakten Antibiotikaverbrauch.

4.1.4 Fazit zum Antibiotikaverbrauch:

In beiden für diese Arbeit erhobenen Datensätzen stieg der Antibiotikagesamtverbrauch nicht an. Damit kann der in der GERMAP2015 beschriebene Trend durch die Verbrauchsdaten der Urologie in Gießen nicht bestätigt werden. Zwar gab es Antibiotikagruppen und Wirkstoffe, die signifikant im Verbrauch ansteigen, jedoch gab es im gleichen Maße Antibiotikagruppen und Wirkstoffe, die im Verbrauch zurückgehen.

Der Großteil, der in vielen Publikationen erhobenen Antibiotikaverbrauchsdaten wird, wie der Datensatz von 1992 bis 2008, durch Auswertung der Antibiotikabestellungs- und/oder -lieferungen der Apotheken generiert. Dadurch können, wie oben genannt einige Fehlerquellen und dadurch falsch hohe oder falsch niedrige Antibiotikaverbrauchsdaten entstehen.

Der deutschlandweite Trend des Anstiegs im Verbrauch bei den Fluorchinolonen, Cephalosporinen und Penicillinen konnte nicht bestätigt werden: Bei den Breitspektrum-Penicillinen konnte 2010 bis 2017 eine konstanter Piperacillin/Tazobactam-Verbrauchsdichte nachgewiesen werden, die Verbrauchsdichte von Ampicillin/Sulbactam nahm signifikant ab. Diese Daten für sich würden keinen Anstieg im Bereich der Penicilline bedeuten, jedoch einen Wechsel innerhalb der Gruppe hin zur „breiteren“ Penicillin/β-Lactamase-Inhibitor Kombination. Im urologischen Kontext bietet die Kombination Piperacillin/Tazobactam im Vergleich zu Ampicillin/Sulbactam im Wesentlichen drei Vorteile: Erstens eine Wirksamkeit gegen *P. aeruginosa*, zweitens eine Wirksamkeit gegen Enterobakterien mit einer intrinsischen Resistenz gegen

Ampicillin/Sulbactam (*Enterobacter spp.*, *Morganella spp.*) und drittens eine Wirksamkeit gegen *E. coli*, welche erworbene Resistenzen gegen Ampicillin/Sulbactam, nicht jedoch gegen Piperacillin/Tazobactam aufzeigen.

Bei den Fluorchinolonen und Cephalosporinen konnte gegen den Trend ein signifikanter Rückgang der Verbrauchsdichte nachgewiesen werden. Eine mögliche Ursache für den deutlichen Rückgang der Fluorchinolon- und Cephalosporin-Verbrauchsdichte ist das erklärte Ziel vieler Leitlinien den rationalen Einsatz von antimikrobiellen Substanzen immer weiter in den Vordergrund zu rücken. Dadurch soll eine Reduktion des unangemessenen Antibiotikaeinsatzes, insbesondere bestimmter Antibiotikaklassen, forciert werden. So wurden beispielsweise 2017 die Empfehlungen zur antibiotischen Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen durch die Aufnahme neuer Antibiotika in die Leitlinien und durch Sensibilisierung gegenüber dem unkritischen Einsatz von nicht indizierten Reserveantibiotika (u.a. Fluorchinolonen und Cephalosporinen) ergänzt. Gerade bei den Fluorchinolonen und Cephalosporinen ist das Risiko mikrobiologischer Kollateralschäden durch das erhöhte Risiko der Selektion multiresistenter Erreger oder einer *Clostridiotes-difficile*-assoziierten Kolitis deutlich erhöht. So sollen diese Antibiotikagruppen nicht bei der Therapie der unkomplizierten Zystitis zum Einsatz kommen (Kranz et al. 2017). In diesem Zusammenhang ist noch auf den Rote-Hand-Brief des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 08.04.2019 hinzuweisen. Fluorchinolone sollen aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht mehr bei unkomplizierter Zystitis, nichtbakterieller Prostatitis und zur Antibiotikaprophylaxe bei urologischen Eingriffen zum Einsatz kommen (BfArM 2020; Ternes und Wagenlehner 2020).

Von 2010 bis 2017 zeigte sich neben dem signifikanten Rückgang der Antibiotikaverbrauchsdichte von Fluorchinolonen ein Rückgang im Verbrauch von Levofloxacin und vermehrter Einsatz von Ciprofloxacin. Zudem zeigt sich auch hier der Trend weg vom Einsatz oraler Antibiotika hin zur intravenösen Applikationsart (siehe 3.3.2). Möglicherweise spielen hierbei ökonomische Gründe eine Rolle, da Levofloxacin in seiner parenteralen Form deutlich teuer ist als Ciprofloxacin intravenös. Andere mögliche Gründe ist der bevorzugte Einsatz vom Ciprofloxacin i.v. in der perioperativen Antibiotikaprophylaxe (bei vorliegendem Antibiogramm) sowie die Möglichkeit zur längeren Therapiedauer bei Niereninsuffizienz.

Leider liegen für Normalstationen in Deutschland wenig Daten und Analysen des Antibiotikaverbrauchs vor. Für Intensivstationen in Deutschland gibt es bereits ein flächendeckendes System durch die Initiative Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen (SARI) (Tammer et al. 2016). Es wäre sehr hilfreich ein vergleichbares System auch für Normalstationen zu etablieren, denn im Rahmen des Antibiotic Stewardship ist es unverzichtbar eine detaillierte und flächendeckende Erhebung des Antibiotikaverbrauchs durchzuführen sowie dessen Entwicklung zu erfassen und zu analysieren. Ohne vorliegende Verbrauchsdaten ist eine Beurteilung und Evaluation der aktuellen Situation sowie der Planung von ABS-Maßnahmen nicht sinnvoll. Voraussetzung hierfür ist die Verfügbarkeit der Daten sowie geschultes Personal und eine fortgeschrittene digitale Infrastruktur (Kern und With 2012).

4.2 Keimspektrum

4.2.1 Vergleich mit anderen Publikationen

Die Global Prevalence Study on Infections in Urology (GPIU)-Studie ist eine internetbasierte, multinationale und multizentrische Punktprävalenzstudie zur Untersuchung von Infektionen bei hospitalisierten Patienten in der Urologie. Dazu werden jährlich an einem definierten Studientag alle auf den urologischen Stationen anwesenden Patienten über ihren gesamten Krankenhausverlauf von der Aufnahme bis zur Entlassung erfasst und beim Vorhandensein von Harnwegsinfektionen oder Wundinfektionen in die Studie aufgenommen. Alle Urin- und Blutkulturen werden in den Laboren vor Ort nach den dortigen mikrobiologischen Standards analysiert.

Tabelle 18 vergleicht das Keimspektrum der Urologie Gießen von 2003 bis 2017 mit dem der Arbeit von Tandođdu et al. (2016) bezogen auf das GPIU-Keimspektrum in Europa. Auffällig ist, dass in der GIPU-Studie deutlich weniger Enterokokken und dafür verhältnismäßig mehr *E. coli* und *Pseudomonas spp.* erfasst wurden. Ursächlich hierfür könnte der Einsatz spezieller Enterokokken-Agars in Gießen sein. Diese speziellen Nährböden ermöglichen eine bessere Anzucht von Enterokokken vor allem bei Mischinfektionen und wurde in Gießen seit 2013/2014 flächendeckend eingesetzt. Im Detail handelt es sich um einen Uricult mit einer halbe Seite MacConkey-Agar, einer halben Seite Enterokokken-Agar und eine Seite CLED (Cystine Lactose Electrolyte Deficient)-Agar. Dies zeigt sich auch am deutlichen Anstieg der Enterokokkennachweise ab 2013.

Ein weiterer Grund für die Erhöhung des Anteils der Enterokokken könnte die häufige empirische Gabe und damit der hohe Verbrauch an Cephalosporinen sein. Durch die intrinsische Resistenz der Enterokokken kommt es zu einer Selektion und damit vermehrtem Enterokokkennachweis.

Tabelle 18: Vergleich des Keimspektrums mit der GPIU-Studie

Keimspektrum		Urologie Gießen 2003-2017 (n = 25.844)	GPIU-Studie 2003-2013 (n = 311)
Gramnegativ	E. coli	33%	41%
	Klebsiella	10%	8%
	Pseudomonas	7%	13%
	Proteus	6%	4%
	Enterobacter	3%	6%
Grampositiv	Enterokokken	24%	12%
	davon E. faecalis	22%	k.A.*
	davon E. faecium	2%	k.A.*
	S. aureus	4%	4%
	Sonstige	9%	9%

*k.A= Keine Angabe in der Publikation

Im Folgenden wird auf das Keimspektrum aus ambulanten Urinproben genauer eingegangen: In Tabelle 19 werden die Keime aus ambulanten Urinproben der Urologie Gießen mit ähnlichen Keimspektren verglichen. Die Arbeit von Naber et al. (2008a) beschreibt die Ergebnisse der ARESC-Studie, in welcher das Erregerspektrum von Frauen im Alter von 18–65 Jahren mit den klinischen Zeichen einer unkomplizierten Infektion der unteren Harnwege erhoben wurde. Bei Gupta et al. (2001) wurden Urinproben bei ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen analysiert und entsprechend dem Alter der Patientinnen in zwei Gruppen aufgeteilt.

Tabelle 19: Keimspektrum von ambulanten Urinproben

Keimspektrum Ambulante Urinproben		Urologie Gießen 2003-2017	Gupta et al. (Gupta et al. 2001)		Naber et al. (Naber et al. 2008a)
		n = 13.320	n = 103.233		n = 3.018
			Frauen 15-50	Frauen 50+	
Gramnegativ	E. coli	38%	72%	53%	77%
	Klebsiella	10%	6%	12%	4%
	Proteus	7%	4%	6%	3%
	Pseudomonas	6%	1%	4%	k.A.*
	Enterobacter	3%	2%	2%	1%
Grampositiv	Enterokokken	22%	5%	12%	4%
	S. aureus	3%	2%	2%	1%
	S.saprophyticus	1%	2%	0%	4%
	Sonstige	9%	6%	9%	6%

Die ambulanten Urinproben aus dem Universitätsklinikum Gießen zeigen, wie auch schon das Gesamtspektrum, vergleichsweise deutlich weniger *E. coli*-Nachweise und dafür einen deutlich höheren Anteil an Enterokokken. Neben den weiter oben bereits erwähnten, speziellen Enterokokken-Agars liegt eine weitere vermutete Ursache für diesen Sachverhalt im unterschiedlichen Patientenspektrum. In den Publikationen von Gupta et al. (2001) und Naber et al. (2008a) wurden ausschließlich Patientinnen mit akuter unkomplizierter Zystitis eingeschlossen. Da Patienten mit gut behandelbaren unkomplizierten Harnwegsinfekten meist schon durch das ambulante Netzwerk aus niedergelassenen Urologen und Allgemeinmedizinern abgedeckt werden, stellen sich diese seltener in der urologischen Poliklinik oder zentralen Notaufnahme vor. Patienten, die in der urologischen Ambulanz behandelt werden, sind häufiger solche mit verkomplizierenden Faktoren, wie multiplen (urologischen) Vorerkrankungen und antibiotischen Vortherapien. Dadurch entsteht eine Vorselektion, welche eine Erklärung für das deutlich breitere Erregerspektrum ist.

In Tabelle 20 wird das Keimspektrum der stationären Urinproben der Urologie Gießen, mit dem der Arbeit von Wagenlehner et al. (2008a) verglichen. Das Spektrum der gramnegativen Keime stimmt weitgehend überein. Bei den grampositiven Keimen wurden in Gießen mehr Enterokokken, jedoch weniger Koagulase-negative Staphylokokken isoliert. Insgesamt hat sich das Erregerspektrum stationärer Urinproben in den letzten 20 Jahren nicht bedeutend verändert.

Tabelle 20: Keimspektrum von stationären Urinproben

Keimspektrum Stationäre Urinproben		Urologie Gießen 2003-2017 (n = 9.410)	Urologie Straubing 1994-2005 (n = 5.540)
Gramnegativ	E. coli	30%	32%
	Klebsiella	10%	7%
	Pseudomonas	8%	9%
	Proteus	6%	7%
	Enterobacter	4%	5%
Grampositiv	Enterokokken	28%	19%
	davon E. faecalis	26%	k.A.
	davon E. faecium	3%	k.A.
	S. aureus	3%	4%
	Koagulase-negative Staphylokokken	5%	10%
	Sonstige	7%	6%

4.3 Entwicklung der Keimanzahl von 2005 bis 2017:

Innerhalb des Beobachtungszeitraums wurde ein signifikanter Rückgang der Keime/100 Patienten festgestellt. Sowohl die Anzahl der stationär erfassten Erreger als auch die Anzahl der ambulanten Erreger nimmt signifikant ab. Einzig bei den stationär isolierten NonUrinkeimen wurde eine signifikante Zunahme verzeichnet. Die Anzahl der Patienten steigerte sich im Beobachtungszeitraum deutlich, sodass insgesamt weniger Keime pro Patient isoliert wurden.

Die Anzahl der stationär nachgewiesenen Keime ($b = -1,54$) nimmt deutlich schneller ab als die Anzahl der ambulant nachgewiesenen Keime ($b = -0,30$). Dies hat ihre Ursache in einer Änderung der Arbeitsabläufe innerhalb der urologischen Klinik. Alle Patienten, welche stationär zur einer Operation aufgenommen werden seit 2016 sind einige Tage zuvor zur Aufklärung, sowie Laborkontrolle und Urinabgabe in die urologische Poliklinik einbestellt. Unter anderem damit zum Zeitpunkt der Operation ein aktueller Urinbefund mit ausgetestetem Antibioogramm vorliegt. Die eingeschickten Urinproben werden als ambulante Proben eingebucht, obwohl die Patienten einige Tage später ohne erneute Urinprobe stationär aufgenommen werden.

Es zeigte sich beim Verlauf des Keimspektrums ein signifikanter Rückgang der Anzahl von *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *E. faecalis* und *S. aureus*. Konstant blieb die Anzahl von *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii* und *E. faecium*. Somit stieg der Anteil von Keimen wie *Pseudomonas spp.* und *E. faecium* an, welche aufgrund multipler intrinsischer und teilweise erworbener Resistenzen besondere Beachtung erfordern.

4.4 Resistenzen

Die Resistenzrate wird definiert durch den Anteil der als resistent gewerteten Isolate am Gesamtanteil der insgesamt getesteten Isolate. Bei den Antibiotikatestungen im Institut für medizinische Mikrobiologie wurden vor allem in den ersten Jahren des Beobachtungszeitraums Breitspektrumantibiotika wie Cefepim (Cephalosporin der vierten Generation) häufig nur dann getestet, wenn bereits Resistenzen gegen Cephalosporine früherer Generationen bei den Isolaten nachgewiesen wurden („Reserve-Testung“). Ähnliches gilt für Piperacillin/Tazobactam und die Carbapeneme. Zunächst wurde auf „einfache“ Antibiotika getestet und erst bei Resistenz wurde das Testspektrum erweitert. Deutlich wird dies bei der Anzahl der Testungen wie beispielsweise bei *E. coli*: Während beispielsweise nahezu immer auf Cefuroxim ($n = 7.867$ Testungen) und auf Ampicillin/Sulbactam ($n = 7.867$ Testungen) getestet wurde, wurde auf Cefotaxim ($n = 4.439$), auf Cefepim ($n = 3.468$) und auf Piperacillin/Tazobactam ($n = 4.451$) deutlich seltener getestet. Dadurch ist die errechnete Resistenzrate der seltener getesteten Wirkstoffe wahrscheinlich deutlich höher als die tatsächliche Resistenzrate. Grund ist die o.g. Vorselektion und sensible Erreger wurden nicht mehr auf weitere Antibiotika getestet und diese Erreger sind somit nicht in die Berechnung der Resistenzrate eingeflossen.

Ein Keim wurde jedoch nach einem Resistenznachweis nicht immer weiter getestet. So gibt es *E. coli*-Isolate welche auf Ampicillin/Sulbactam resistent getestet wurden, bei denen jedoch keine Testung auf Piperacillin/Tazobactam vorliegt. Damit verbietet sich ein einfaches „Hochrechnen“ der Resistenzraten von Piperacillin/Tazobactam oder Cefepim aufgrund der dadurch entstehenden falsch niedrigen Resistenzraten.

4.4.1 Durchschnittsresistenz Vergleich mit dem ARS

Die Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) ist ein Projekt mit dem erklärten Ziel ein flächendeckendes Überwachungssystem für Antibiotikaresistenzen zu etablieren und verfügbare und aktuelle Daten zur Resistenzlage in Deutschland zu generieren. Damit stellt es eine sinnvolle Ergänzung zur Überwachung des Antibiotikaverbrauchs (AVS) dar. Bei den copy strains gilt die Vorgabe, wie auch in dieser Arbeit, das Erstisolat, d.h. das jeweils erste Isolat einer Spezies pro Patient und kalendarischem Quartal wird gewertet. Folgende Abfragematrix wurde zur Erstellung der Referenzdaten eingesetzt: Zeitraum (2017), Versorgungsbereich (stationäre Versorgung), Region (Alle), Materialgruppe (Alle), Fachrichtung (Chirurgie, operative Disziplinen), Stationstyp (Normalstation), Versorgungsstufe (Schwerpunkt- und Maximalversorgung). Daten zur Multiresistenz sind aktuell nur bis 2014 verfügbar. Die ARS-Referenzdaten hinsichtlich Multiresistenz beziehen sich dementsprechend auf das Jahr 2014. (Robert-Koch-Institut 2020b). Als wichtige Einschränkung für die folgenden Vergleiche ist zu beachten, dass bei den ARS-Daten isolierte Keime aus verschiedenen Materialien eingeschlossen werden.

Bei den aus den stationären Urinproben der Urologie Gießen isolierten *E. coli* zeigten sich bei den meisten Antibiotika durchschnittlich deutlich höhere Resistenzraten als die Referenzwerte des ARS. Lediglich bei Cefuroxim, Ceftazidim und Piperacillin/Tazobactam war die Resistenzrate niedriger (siehe Tabelle 21). Mit durchschnittlich 7,2% 3MRGN und keinem 4MRGN liegt die Rate an multiresistenten *E. coli* etwas geringer als die ARS-Daten (8,6% 3MRGN; <0,1% 4MRGN).

Tabelle 21: Vergleich *E. coli* mit ARS 2017

Antibiotikagruppe	Antibiotikum	Urologie Gießen 2017 (n = 129)	ARS 2017 (n = 7.299)
		Resistenz*	Resistenz
<i>Cephalosporine</i>	Cefuroxim	15%	18%
	Cefotaxim	13%	12%
	Ceftazidim	8%	9%
<i>Fluorchinolone</i>	Ciprofloxacin	34%	19%
<i>Penicilline</i>	Ampicillin	55%	49%
	Ampicillin/Sulb.*	40%	38%
	Piperacillin/Taz.*	6%	9%
<i>Aminoglykoside</i>	Gentamicin	12%	6%
<i>Folsäuremetabolismus</i>	TMP/SMX*	35%	25%
<i>Fosfomycin</i>	Fosfomycin	2%	2%

Tabelle 22 zeigt den Vergleich der Resistenzraten der isolierten *Klebsiella spp.* mit den Referenzdaten der ARS. Insgesamt sind die Resistenzraten ähnlich bei den Cephalosporinen und Fluorchinolonen jedoch liegen die Isolate aus der Urologie in Gießen bei den Penicillinen auf einem etwas höheren Niveau. So zeigt beispielsweise Piperacillin/Tazobactam eine deutlich höhere Resistenzrate (25% vs. 12%). Gentamicin zeigte bei 37 Testungen 2017 keinen resistenten Keim. Hinsichtlich der multiresistenten *Klebsiella spp.* war die Rate an 3MRGN (6,1% vs. 9,8%) und 4MRGN (0,2% vs. 0,6%) in der ARS-Referenzgruppe höher.

Tabelle 22: Vergleich *Klebsiella spp.* mit ARS 2017

Antibiotikagruppe	Antibiotikum	Urologie Gießen 2017 (n = 37)	ARS 2017 (n = 1.547)
		Resistenz*	Resistenz
Cephalosporine	Cefuroxim	18%	20%
	Cefotaxim	14%	12%
	Ceftazidim	11%	11%
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	14%	14%
Penicilline	Ampicillin/Sulb.	27%	24%
	Piperacillin/Taz.	25%	12%
Aminoglykoside	Gentamicin	0%	6%
Folsäuremetabolismus	TMP/SMX	10%	14%
Fosfomycin	Fosfomycin	32%	27%

Beim Vergleich der Resistenzraten von *Proteus spp.* fällt ein deutlicher Unterschied bei den Cephalosporinen auf. Am stärksten zeigt sich der Unterschied der Resistenzrate bei Cefuroxim (27% vs. 3%). Auch bei den anderen Cephalosporinen und Ciprofloxacin (25% vs. 14%) liegt die Resistenzrate der ARS deutlich niedriger. Hinsichtlich ihrer Piperacillin/Tazobactam-Resistenz liegen beide Datensätze auf sehr niedrigem Niveau (0% vs. 1%). Bei *Enterobacter spp.* zeigten sich ähnliche Resistenzraten bei den Cephalosporinen wie beispielsweise Cefotaxim (26% vs. 22%) und bei Trimethoprim/Sulfamethoxazol (7% vs. 6%). Ein Gentamicin-resistenter *Proteus* wurden 2017 nicht erfasst (0% vs. 4%). Bei den Resistenzraten von *Pseudomonas spp.* gibt es einen deutlichen Unterschied. Während die Resistenzrate von Ciprofloxacin (10% vs. 13%) auf vergleichbarem Niveau liegt, sind die Raten von Piperacillin/Tazobactam (5% vs. 10%) und Imipenem (0% vs. 11%) deutlich bei der ARS höher. Obwohl die Rate an 3MRGN (7,4% vs. 6,6%) der ARS-Referenzdaten niedriger ist, ist die Rate an 4MRGN (1,9% vs. 3,2%) höher.

Bei den grampositiven *E. faecalis* gab es keinen Unterschied zwischen dem Resistenzlevel der urologischen Keime und den Referenzdaten des ARS. Zu *E. faecium* gibt es im ARS nur Resistenzdaten aus Blutkulturen, weshalb kein Vergleich möglich ist.

Gajdács et al. (2019) analysiert in seiner Publikation die Resistenzen von *E. coli* und *Klebsiella spp.* einer ungarischen Klinik der Maximalversorgung mit 1.820 Betten. Die stationär isolierten *E. coli* in Gießen zeigten bis auf Trimethoprim/Sulfamethoxazol eine niedrigere Resistenzrate. Bei *Klebsiella spp.* zeigen die Gießener Proben durchweg ein niedrigeres Resistenzniveau.

Tabelle 23: Vergleich Resistenz stationärer Urinproben

Antibiotikum	Urologie Gießen <i>E. coli</i>	Gajdács et al. (2019) <i>E. coli</i>	Urologie Gießen <i>Klebsiella spp.</i>	Gajdács et al. (2019) <i>Klebsiella spp.</i>
	Resistenz*	Resistenz	Resistenz*	Resistenz
Ceftriaxon	20%	22%	24%	26%
Cefotaxim	19%	23%	21%	23%
Ciprofloxacin	28%	33%	15%	37%
Gentamicin	11%	15%	8%	16%
TMP/SMX	39%	28%	22%	33%

Die Arbeit von Heudorf et al. (2021) diskutiert unter anderem die Resistenzlage von Urinproben aus niedergelassenen Arztpraxen auf die in der aktuellen S3 Leitlinie für unkomplizierte Harnwegsinfektionen empfohlenen Antibiotika (u.a. Fosfomycin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol).

Verglichen wurden in Tabelle 24 die Resistenzraten für das Jahr 2017. Bei *E. coli* und *Proteus spp.* sind die, in niedergelassenen Arztpraxen erhobenen Keime, deutlich weniger resistent als die Keime aus der ambulanten Versorgung der Universitätsklinik Gießen. Die Fosfomycin-Resistenz von *Proteus spp.* ist doppelt so hoch. Bei *Klebsiella spp.* zeigte sich eine leicht niedrigere Trimethoprim/Sulfamethoxazol-Resistenzrate. Eine Ursache für das höhere Resistenzniveau ist das Patientenklientel, was bereits in Abschnitt 4.2.1 thematisiert worden ist.

Tabelle 24: Vergleich Resistenzen ambulanter Urinproben

Erreger	Antibiotikum	Urologie Gießen 2017 Ambulante Urinproben	Heudorf et al. (2021)
		Resistenz* (in %)	Resistenz (in %)
<i>E.coli</i>	<i>Fosfomycin</i>	4%	1%
	<i>TMP/SMX</i>	29%	22%
<i>Proteus</i>	<i>Fosfomycin</i>	26%	12%
	<i>TMP/SMX</i>	33%	29%
<i>Klebsiella</i>	<i>Fosfomycin</i>	25%	13%
	<i>TMP/SMX</i>	8%	12%
<i>Enterobacter</i>	<i>Fosfomycin</i>	42%	39%
	<i>TMP/SMX</i>	5%	8%

4.4.2 Resistenzentwicklung: Vergleich

Seit 1975 erstellt die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) in regelmäßigen Abständen Longitudinalstudien zur Resistenzsituation klinisch wichtiger Bakterienspezies gegenüber Antibiotika im mitteleuropäischen Raum (PEG-Resistenzstudie). An der aktuellen Erhebung 2013 beteiligten sich 25 Labore für medizinische Mikrobiologie aus Deutschland, der Schweiz und Österreich. Diese Studien werden u.a. auch für die Erstellung der GERMAP verwendet.

In den Resistenzstudien der PEG wurde bei der Resistenz von *E. coli* gegenüber TMP/SMX erst von 1994-2007 eine Zunahme der Resistenz und nach 2007 eine Abnahme der Resistenzrate beschrieben. Bei der Ciprofloxacin-Resistenz zeigten die PEG-Studien eine starke Zunahme der Resistenz von 5,5% (1994) auf 32,1% (2010). Ebenfalls deutlich erhöhte sich in dieser Zeit auch der Anteil der *E.coli* mit ESBL-Ausprägung an der *E. coli*-Population. Gleichzeitig stieg auch die Resistenzrate der beiden Cephalosporine Cefuroxim und Cefotaxim. Sowohl Ciprofloxacin als auch die beiden Cephalosporine zeigen in der Studie von 2013 einen Rückgang in der Resistenz. Bis auf den Resistenzanstieg bei Cefotaxim konnten bei den *E. coli* der Urologie in Gießen die o.g. Trends ebenfalls nachgewiesen werden. So wurden bei Cefuroxim 2012 und bei Cefotaxim 2013 die höchsten Resistenzraten nachgewiesen. Anschließend fallen beide Resistenzraten wieder leicht ab. Während die Piperacillin/Tazobactam-Resistenz in den PEG-Studien 1995-2010 deutlich anstieg und erst 2013 wieder etwas abfiel, konnte

bei den *E. coli* der Urologie ein signifikanter Rückgang der Piperacillin/Tazobactam-Resistenzrate aufgezeigt werden. Bei den *E. coli*, die als 3MRGN-Isolate klassifiziert wurden, wird von 1995-2010 ebenfalls ein Anstieg beschrieben, 2013 sinkt die 3MRGN-Rate wieder leicht. Auch die in der Urologie in Gießen isolierten *E. coli* zeigen einen signifikanten Anstieg der 3MRGN-Rate und wie in der PEG-Studie ab 2012 einen leichten Rückgang. Somit ist die Resistenzentwicklung der *E. coli* der Urologie Gießen weitestgehend ähnlich verlaufen wie die im deutschlandweiten Vergleich (Kresken et al. 2016; GERMAP2015; Kresken et al. 2013).

Die *Klebsiella spp.* zeigte in der PEG-Studie vor allem in den Studien 2010 und 2013 bei Cefuroxim, Ciprofloxacin, Piperacillin/Tazobactam und TMP/SMX ein konstant bleibendes Resistenzniveau. In dieser Arbeit konnte bei Piperacillin/Tazobactam und TMP/SMX ein signifikanter Rückgang der Resistenz nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu *Klebsiella spp.* der Urologie in Gießen, zeigten die PEG-Studien, einen deutlichen Anstieg des Anteils der als 3MRGN klassifizierten *Klebsiella spp.* (1,0% auf 13,2%) (Kresken et al. 2016; GERMAP2015; Kresken et al. 2013).

In den PEG-Studien zeigte *Enterobacter spp.* einen tendenziellen Anstieg der Resistenzrate bei Piperacillin/Tazobactam und TMP/SMX. Neben dem signifikanten Anstieg von TMP/SMX konnte bei *Enterobacter spp.* der Urologie noch ein Anstieg der Resistenz bei den Cephalosporinen Cefuroxim und Cefpodoxim nachgewiesen werden (Kresken et al. 2016; GERMAP2015; Kresken et al. 2013).

Bei *Pseudomonas spp.*-Isolaten wurde in den PEG-Studien ein Anstieg der Resistenzen gegenüber Pseudomonas-wirksamen Cephalosporinen (Ceftazidim und Cefepim) sowie von Piperacillin/Tazobactam verzeichnet. 2013 zeigten diese Antibiotika wieder ein leicht sinkendes Resistenzniveau. Die Resistenz gegenüber Carbapenemen lag 2013 bei etwa 8%. Der Anteil an 3MRGN-Isolaten erhöhte sich in den PEG-Studien von 4,2% (2001) auf 6,5% (2010). In der Studie von 2013 (4,6%) konnte wiederum ein leichter Rückgang verzeichnet werden. Ähnlich verhielten sich der Anteil der 4MRGN-Isolate mit 3,5% (2001) über 6,8% (2010) und 5,0% (2013). Bei den aus urologischen Proben isolierten Pseudomonaden konnte nur bei Cefepim ein signifikanter Anstieg der Resistenzrate festgestellt werden. Bei den 3MRGN konnte kein signifikanter Anstieg nachgewiesen werden, der durchschnittliche 3MRGN-Anteil lag jedoch etwas höher (7,4%). Die Rate an 4MRGN-Isolaten war in dieser Arbeit mit durchschnittlich 1,9%

deutlich niedriger, was den relativ höheren Anteil an 3MRGN erklären könnte (Kresken et al. 2016; GERMAP2015; Kresken et al. 2013).

Die GERMAP2015 berichtete bei *E. faecalis* über einen Anstieg insbesondere der Antibiotika Doxycyclin, Erythromycin, Ciprofloxacin und Moxifloxacin. Während in dieser Arbeit bei den genannten Antibiotika kein eindeutiger Trend nachgewiesen werden konnte, wurde beim Fluorchinolon Ofloxacin (2003-2007) ebenfalls ein Anstieg der Resistenz erfasst. Bei Levofloxacin (2007-2017) wurde hingegen eine abnehmende Resistenzrate festgestellt. Bei *E. faecium* ist im Allgemeinen in den letzten Jahren ein deutlicher Anstieg der Vancomycin-Resistenz zu beobachten. Im Zeitraum von 1995-2013 stieg sie kontinuierlich von 3,8% über 13,5% auf 16,6%. Auch die Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Isolate der Urologie Gießen stiegen im Beobachtungszeitraum an und bestätigen somit den deutschlandweiten Anstieg an VRE. Zusammenfassend sind in den letzten Jahren bei den Enterokokken deutlich steigende Antibiotikaresistenzen festzustellen. Die klinisch relevanten *E. faecalis* und *E. faecium* unterscheiden sich v.a. hinsichtlich ihrer Sensibilität gegen Ampicillin und den Glykopeptiden (GERMAP2015).

In Gießen kam es zu einem signifikanten Rückgang des MRSA-Anteils an der *S. aureus*-Population. Dieser Trend wird durch zahlreiche nationale und internationale Surveillance-Systeme ähnlich berichtet. Beispielsweise zeigen die ARS-Referenzdaten diesen kontinuierlichen Rückgang des MRSA-Anteils von 25.1% (2008) auf 11,6% (2017) (Robert-Koch-Institut 2020b).

4.4.3 Ausblick

Aufgrund von weltweit steigenden Antibiotikaresistenzen ist die, unmittelbar auf das Antibiogramm angepasste, antibiotische Therapie ein effektiver Weg, um den Einsatz von nicht indizierten und nicht wirksamen Antibiotika zu verhindern. Diese gezielte Antibiotikatherapie kann gerade im stationären Umfeld häufig aufgrund einer sofortigen Therapieindikation nicht erfolgen und es wird eine empirische Antibiotikatherapie durchgeführt. Sollte es durch neue Technologien und Verfahrensweisen möglich sein direkt nach Gewinnung der (Urin-)Proben ein Antibiogramm zu generieren, wäre dies ein bedeutender Fortschritt hinsichtlich der zunehmenden Resistenzproblematik. Schon die sofortige Differenzierung in grampositive und gramnegative Erreger würde die Auswahl einer differenzierteren empirischen Therapie deutlich erleichtern.

In der Arbeit von Fritzenwanker et al. (2016) wird der Stand der aktuellen Technologie zusammengefasst. So können beispielsweise mittels eines Massenspektrometers vorläufige Ergebnisse (Ermittlung der Bakterienlast und -spezies in einer Stunde und der Resistenz in 24 Stunden) innerhalb von kurzer Zeit erzielt werden. Ebenso wird mittels Durchflusszytometrie das schnelle Erkennen negativer Urinproben sowie eine sofortige vorläufige Erregeridentifikation angestrebt (Zboromyrska et al. 2016; Fritzenwanker et al. 2016). Mehrere Studien konnten zeigen, dass eine schnelle mikrobielle Diagnostik als grundlegender Bestandteil der ABS-Maßnahmen zu besserem Outcome der Patienten und zu einer Senkung der Kosten und des Antibiotikaverbrauchs führen kann (Lockwood et al. 2016; Buehler et al. 2016). Bei einer „just-in-time“ Bestimmung des Gramfärbeverhaltens oder der übergeordneten Erregergruppe könnte man durch eine Resistenzanalyse wie Tabelle 25 eine spezifischere empirische Therapie zurückgreifen.

Tabelle 25: Resistenzraten von Erregergruppen im Urin 2013-2017

Antibiotika	Gesamt Resistenz*	Gram negativ Resistenz*	Gram positiv Resistenz*	Entero-bacteriaceae Resistenz*	Entero-kokken Resistenz*
Cefuroxim	45%	30%	86%	21%	100%
Cefpodoxim	45%	29%	86%	20%	100%
Cefotaxim	35%	18%	88%	15%	100%
Ceftazidim	26%	11%	98%	13%	100%
Cefepim	30%	10%	90%	14%	100%
Levofloxacin	26%	21%	34%	23%	30%
Ciprofloxacin	24%	21%	35%	22%	30%
Imipenem	4%	1%	13%	0%	9%
Meropenem	4%	1%	16%	0%	9%
Ampicillin/Sulb.	35%	43%	11%	38%	7%
Piperacillin/Taz.	11%	10%	12%	12%	8%
Gentamicin	29%	9%	82%	8%	99%
TMP/SMX	33%	34%	32%	26%	33%
Fosfomycin	23%	23%	25%	9%	28%

Tabelle 25 beschreibt die durchschnittliche Resistenz von 92% der Urinpathogene (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. aureus* und KNS) aus der Urologie Gießen im Zeitraum der letzten 5 Jahre (2013-2017).

Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass nicht alle Patienten unter einer behandlungsbedürftigen Harnwegsinfektion leiden. Viele Urinproben werden präoperativ

durchgeführt und wenn keine Symptome vorliegen, kann man Erregernachweise als asymptomatische Bakteriurie oder Besiedlung bezeichnen. Häufig sind Patienten, welche beispielsweise seit Jahren zum Harnleiterschienenwechsel vorstellig werden mit Keimen besiedelt. In diesen Fällen ist es wichtig die perioperative Antibiose testgerecht nach Antibiogramm zu wählen. Bei Betrachtung der Gesamtresistenz gilt zu beachten, dass intrinsische Resistenzen wie beispielsweise die der Enterokokken gegenüber Cephalosporinen die durchschnittliche Cephalosporin-Resistenz erheblich steigern.

In den internen Leitlinien der urologischen Klinik am UKGM Gießen wird als empirische Antibiose bei akuter fieberhafter Pyelonephritis sowie bei anderen Harnwegsinfektionen, welche eine stationäre Aufnahme erfordern, der parenterale Einsatz von Cefotaxim empfohlen. Alle analysierten Keime zeigten keine signifikanten Resistenzanstiege bei Cefotaxim, weshalb ein Wechsel, der in Gießen eingesetzten empirischen Antibiose aktuell nicht notwendig ist. Jedoch ist es unerlässlich bei der Wahl der Antibiotika auch andere Faktoren wie Alter, Nierenfunktion, und vorliegende Antibiogramme aus Voraufenthalten zu berücksichtigen.

Die Einführung und Umstellung mikrobiologischer Labore auf die EUCAST-Standards mit Angabe der minimalen Hemmkonzentration (MHK) führte zu einer Breakpointänderung. Dadurch kommt es wie in Abschnitt 2.3 aufgeführt unter anderem zu einer Veränderung der Definition der MRGN. Diese Änderung ist bei Auswertung der Resistenzentwicklungen der nächsten Jahren zu berücksichtigen, da diese Änderung zunächst zu einer vergleichbar niedrigen Rate an MRGN führen könnte. Insgesamt könnte die MHK in Zukunft der bessere Indikator für die Resistenzsituation sein. Durch eine Standardisierung werden Änderungen der Grenzwerte für alle teilnehmenden Labore eingeführt, was die Vergleichbarkeit zwischen den Laboren verbessert und vereinfacht. Zudem lassen sich Veränderungen durch zusätzliche Analyse der MHK besser darstellen und ggf. können so Veränderungen der Resistenzlage früher detektiert werden (Gatermann et al 2017).

Für die adäquate Therapie von Infektionen, in der Urologie als auch in allen anderen Fachbereichen, ist es unabdingbar den Antibiotikaverbrauch, das bakterielle Spektrum und die Antibiotikaresistenz zu kennen und zu berücksichtigen. Deshalb ist eine fortlaufende krankenhauserne sowie überregionale Surveillance unbedingt notwendig.

5 Zusammenfassung

Wir analysierten das Erregerspektrum und die bakterielle Resistenzentwicklung der urologischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen zusammen mit dem dazugehörigen Antibiotikaverbrauch im stationären Bereich.

Der Antibiotikaverbrauch in beiden Datensätzen zeigte keinen signifikanten Verbrauchsanstieg. 2010-2017 konnte ein Rückgang der Antibiotikaverbrauchsichte nachgewiesen werden. Damit kann der in der GERMAP2015 beschriebene Trend eines deutschlandweiten steigenden Antibiotikaverbrauch durch die Verbrauchsdaten der Urologie in Gießen nicht bestätigt werden. Es zeigte sich ein klarer Trend zu mehr parenteral eingesetzten Antibiotika. 1992-2008 kam es zu einem deutlichen Anstieg des Cephalosporin- und Fluorchinolon-Verbrauchs, welcher sich im Gesamtverbrauch von 2010-2017 zeigt, wo diese beiden Antibiotikagruppen 76% des Verbrauchs ausmachen. Ab 2010 kam es zu einem Rückgang der Verordnungen an Cephalosporinen, Fluorchinolonen und Penicillinen. Im nationalen Vergleich ist die Antibiotikaverbrauchsichte im Jahr 2017 um ein Viertel niedriger als der, der Referenzgruppe des AVS. Es wurden deutlich weniger Cephalosporine und Penicilline eingesetzt.

25.844 Keime wurden in die Erregerstatistik eingeschlossen. *E.coli* (33%), *E.faecalis* (22%), *Klebsiella spp.* (10%) und *Pseudomonas spp.* (7%) machten den Hauptanteil des Keimspektrums aus. Das Keimspektrum zeigt eher einen niedrigen Anteil von *E.coli*, dafür einen höheren Anteil an Enterokokken. Die Anzahl der nachgewiesenen Erreger/100 Patienten war zwischen 2005 und 2017 signifikant rückläufig.

Bei *E.coli* war bei der Ampicillin/Sulbactam, Ciprofloxacin und Gentamicin-Resistenz ein Anstieg zu beobachten. Einen Rückgang des Resistenzniveaus zeigte sich bei Piperacillin/Tazobactam. *Klebsiella spp.* zeigte eine Zunahme unter anderem bei Piperacillin/Tazobactam und eine Abnahme bei Trimethoprim/Sulfamethoxazol. *S. aureus* verzeichnete bei vielen Antibiotika einen Rückgang des Resistenzniveaus. Ebenfalls rückläufig war der Anteil an MRSA. Dieser Trend wird durch zahlreiche nationale und internationale Surveillance-Systeme bestätigt. Der Anteil an multiresistenten Erregern wie ESBL und 3MRGN insbesondere bei *E.coli* und *Proteus spp.* nimmt zu. 4MRGN kommen jedoch nur vereinzelt vor. Bei *E.faecium* steigt die Rate an VRE.

6 Summary

We analysed the pathogen spectrum and bacterial resistance development of the urological clinic of the University Hospital Gießen together with the associated antibiotic consumption in the inpatient area.

Antibiotic consumption in both data sets showed no significant increase in consumption. A decrease could be demonstrated in 2010-2017. Thus, the trend of rising antibiotic consumption throughout Germany described in GERMAP2015 cannot be confirmed by the consumption data of the urology clinic in Gießen. There was a clear trend towards more parenterally administered antibiotics. From 1992-2008, there was a clear increase in cephalosporin and fluoroquinolone consumption, which is reflected in the total consumption from 2010-2017, where these two antibiotic groups account for 76% of consumption. From 2010 onwards, there was a decrease in prescriptions of cephalosporins, fluoroquinolones and penicillins. In a national comparison, the total antibiotic consumption in 2017 is a quarter lower than that of the AVS reference group. Significantly fewer cephalosporins, fluoroquinolones and penicillins were used.

25,844 germs were included in the pathogen statistics. *E. coli* (33%), *E. faecalis* (22%), *Klebsiella spp.* (10%) and *Pseudomonas spp.* (7%) made up the majority of the germ spectrum. The germ spectrum shows a rather low proportion of *E. coli*, but a higher proportion of enterococci. The number of pathogens detected/100 patients decreased significantly between 2005 and 2017.

In *E. coli*, an increase was observed in ampicillin/sulbactam, ciprofloxacin and gentamicin resistance. A decrease in resistance levels was seen in piperacillin/tazobactam. *Klebsiella spp.* showed an increase with piperacillin/tazobactam and a decrease with trimethoprim/sulfamethoxazole, among others. *S. aureus* showed a decrease in resistance levels with many antibiotics. There was also a decrease in MRSA. This trend is confirmed by numerous national and international surveillance systems. The proportion of multi-resistant pathogens such as ESBL and 3MRGN, especially in *E. coli* and *Proteus spp.* is increasing. However, 4MRGN occur only sporadically. In *E. faecium*, the rate of VRE is increasing.

7 Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic Stewardship
ABV	Antibiotikaverbrauch
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> / Akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom
Sulb.	Sulbactam
b	Regressionskoeffizient
cfu	<i>colony forming unit</i> / Koloniebildenden Einheiten
Clav.	Clavulansäure
CLED	Cystin-Lactose-Elektrolyt defizienter Agar
Com.	Combactam
CT	Computertomographie
DDD	defined daily doses
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DM	Diabetes mellitus
EAU	<i>European Association of Urology</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
ESBL	<i>extended spectrum beta lactamase</i>
HWI	Harnwegsinfektion
KI	Konfidenzintervall
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
<i>K. oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
KS	Kolmogorow-Smirnow-Test
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	methicillin-resistente S.aureus
MW	Mittelwert

o.g.	oben genannt
p	Signifikanzwert
p _{sp}	Signifikanzwert (berechnet nach Spearman/Rho)
PAP	Pyelonephritisassoziierte Pili
PBP2a	modifiziertes Penicillinbindeprotein
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>P. vulgaris</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
r	Korrelationskoeffizient
r ²	Bestimmtheitsmaß
r _{sp}	Korrelationskoeffizient (berechnet nach Spearman/Rho)
RNA	Ribonukleinsäure
s.	siehe
SD	Standardfehler
SE	Standardabweichung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
spp.	Species/ Spezies
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment Score
<i>S. saprophyticus</i>	<i>Staphylokokkus saprophyticus</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylokokkus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylokokkus epidermidis</i>
Taz.	Tazobactam
TMP/SMX	Trimethoprim/Sulfamethoxazol
USA	United States of America /Vereinigte Staaten von Amerika
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
z.B.	zum Beispiel

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenaufkommen in der Urologie	32
Abbildung 2: Antibiotikaverbrauch in Wirkstoffgruppen	33
Abbildung 3: Antibiotikaverbrauch oral vs. parental	35
Abbildung 4: Antibiotikaverbrauch Fluorchinolone	36
Abbildung 5: Antibiotikaverbrauch Penicilline.....	36
Abbildung 6: Antibiotikaverbrauchsichte in Wirkstoffgruppen in Prozent	38
Abbildung 7: Gesamtverbrauch in Prozent an Wirkstoffen	40
Abbildung 8: Antibiotikaverbrauchsichte: Oral vs. Parenteral	41
Abbildung 9: Verhältnis der Antibiotikagruppen.....	42
Abbildung 10: Antibiotikaverbrauchsichte in Gruppen	42
Abbildung 11: Antibiotikaverbrauchsichte Cephalosporine	43
Abbildung 12: Antibiotikaverbrauchsichte Fluorchinolone.....	44
Abbildung 13: Antibiotikaverbrauchsichte Penicilline	45
Abbildung 14: Antibiotikaverbrauchsichte Trimethoprim/Sulfamethoxazol....	46
Abbildung 15: Antibiotikaverbrauchsichte Carbapeneme	47
Abbildung 16: Antibiotikaverbrauchsichte Glykopeptide.....	48
Abbildung 17: Antibiotikaverbrauchsichte Aminoglykosiden.....	48
Abbildung 18: Gesamtanzahl der Erreger 2003-2017	50
Abbildung 19: Keimspektrum der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Gießen	51
Abbildung 20: Keimspektrum 2003-2017: Stationär vs. Ambulant.....	52
Abbildung 21: Keimspektrum: Stationär Urin vs. NonUrin	53
Abbildung 22: Keimspektrum: Ambulant Urin vs. NonUrin.....	54
Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf der Keimanzahl.....	55
Abbildung 24: Verlauf der Keimanzahl stationär vs. ambulant.....	56
Abbildung 25: Entwicklung der Keimanzahl gesamt.....	57
Abbildung 26: Entwicklung der Keimanzahl Stationär Urin	58
Abbildung 27: Entwicklung der Keimanzahl Ambulant Urin.....	58
Abbildung 28: Resistenzrate von Cefuroxim bei E. coli	68
Abbildung 29: Resistenzrate von Ciprofloxacin bei E. coli	68
Abbildung 30: Resistenzrate von Fosfomycin bei E. coli	69
Abbildung 31: E. coli mit ESBL	70

Abbildung 32: E. coli 3MRGN	70
Abbildung 33: Cefuroxim-Resistenz E. coli Vergleich Stationär vs. Ambulant.	71
Abbildung 34: 3MRGN E. coli Vergleich: Stationär vs. Ambulant.....	72
Abbildung 35: Resistenzrate von Piperacillin mit Combactam/Tazobactam bei Klebsiella spp.	73
Abbildung 36: Resistenzrate an Ciprofloxacin bei Proteus spp.	74
Abbildung 37: Resistenzrate von Gentamicin bei Proteus spp.	74
Abbildung 38: Resistenzrate von Trimethoprim/Sulfamethoxazol bei Enterobacter spp.	75
Abbildung 39: Methicillin-resistenter S. aureus.....	77
Abbildung 40: Resistenzrate von Vancomycin bei E. faecium.....	78

9 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: ORENUK-Klassifikation nach Johansen (Johansen et al. 2011).....</i>	<i>3</i>
<i>Tabelle 2: Inhalt der exportierten Excel-Dateien mittels MySQL-Abfrage</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 3: Abgefragte Antibiotikatestungen mithilfe der MySQL-Abfrage.....</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 4: Zusammenfassung der Keime in Gruppen</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 5: Klassifizierung MRGN des RKI (KRINKO 2019).....</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 6: Antibiotikaverbrauchsichte 2010-2017 Oral vs. Parenteral.....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 7: E. coli Durchschnittsresistenz 2003-2017.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 8: Klebsiella spp. Durchschnittsresistenz 2003-2017</i>	<i>61</i>
<i>Tabelle 9: Proteus spp. Durchschnittsresistenzen 2003-2017</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle 10: Enterobacter spp. Durchschnittsresistenz 2003-2017</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle 11: Pseudomonas spp. Durchschnittsresistenz 2003-2017</i>	<i>64</i>
<i>Tabelle 12: S. aureus Durchschnittsresistenz 2003-2017</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 13: E. faecalis Durchschnittsresistenz 2003-2017</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 14: E. faecium Durchschnittsresistenz 2003-2017.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 15: Vergleich der Verhältnisse des Verbrauchs der Antibiotikagruppen</i> <i>.....</i>	<i>80</i>
<i>Tabelle 16: ABV der Urologie Gießen 2017 vs. ABV aus AVS 2017.....</i>	<i>82</i>
<i>Tabelle 17: Vergleich der häufigsten Wirkstoffe.....</i>	<i>83</i>
<i>Tabelle 18: Vergleich des Keimspektrums mit der GPIU-Studie.....</i>	<i>88</i>
<i>Tabelle 19: Keimspektrum von ambulanten Urinproben</i>	<i>89</i>
<i>Tabelle 20: Keimspektrum von stationären Urinproben.....</i>	<i>90</i>
<i>Tabelle 21: Vergleich E. coli mit ARS 2017.....</i>	<i>93</i>
<i>Tabelle 22: Vergleich Klebsiella spp. mit ARS 2017</i>	<i>94</i>
<i>Tabelle 23: Vergleich Resistenz stationärer Urinproben.....</i>	<i>95</i>
<i>Tabelle 24: Vergleich Resistenzen ambulanter Urinproben</i>	<i>96</i>
<i>Tabelle 25: Resistenzraten von Erregergruppen im Urin 2013-2017.....</i>	<i>99</i>
<i>Tabelle 26: DDD nach WHOCC - ATC/DDD Index (Stand 30.10.2018).....</i>	<i>121</i>
<i>Tabelle 27: Cephalosporine und Fluorchinolone 1992-2008 Statistik</i>	<i>122</i>
<i>Tabelle 28: Penicilline und Folsäuremetabolismus 1992-2008 Statistik.....</i>	<i>123</i>
<i>Tabelle 29: Carbapeneme, Glykopeptide, Tetracykline, Aminoglykoside und</i> <i>Metronidazol 1992-2008 Statistik</i>	<i>124</i>

<i>Tabelle 30: Makrolide, Nitrofurantoin, Clindamycin, Linezolid und Gesamtverbrauch 1992-2008 Statistik</i>	125
<i>Tabelle 31: Cephalosporine und Fluorchinolone 2010-2017 Statistik</i>	126
<i>Tabelle 32: Penicilline, Folsäuremetabolismus, Carbapeneme und Glykopeptide 2010-2017 Statistik</i>	127
<i>Tabelle 33: Tetrazykline, Aminoglykoside, Metronidazol, Makrolide 2010-2017 Statistik</i>	128
<i>Tabelle 34: Nitrofurantoin, Clindamycin, Linezolid, Fosfomycin, Sonstige und Gesamtverbrauch 2010-2017 Statistik</i>	129
<i>Tabelle 35: Liste aller von 2003-2017 isolierten Keime (Teil 1)</i>	130
<i>Tabelle 36: Liste aller von 2003-2017 isolierten Keime (Teil 2)</i>	131
<i>Tabelle 37: Entwicklung der Keimzahl von 2005-2017(in Keime/100 Patienten)</i>	132
<i>Tabelle 38: Entwicklung der Keimzahl von 2005-2017 (in Keime /100 Patienten) Statistik</i>	133
<i>Tabelle 39: Entwicklung der Anzahl der Erreger Gesamt 2005-2017 (in Keime /100 Patienten) Statistik</i>	134
<i>Tabelle 40:Entwicklung der Anzahl der Erreger Stationär Urin 2005-2017 (in Keime /100 Patienten) Statistik</i>	135
<i>Tabelle 41: Entwicklung der Anzahl der Erreger Ambulant Urin 2005-2017 (in Keime /100 Patienten) Statistik</i>	135
<i>Tabelle 42: E.coli Resistenzstatistik 2003-2017</i>	136
<i>Tabelle 43: E.coli Stationär Resistenzstatistik 2003-2017</i>	137
<i>Tabelle 44: E.coli Ambulant Resistenzstatistik 2003-2017</i>	138
<i>Tabelle 45: Klebsiella Resistenzstatistik 2003-2017</i>	139
<i>Tabelle 46: Proteus Resistenzstatistik 2003-2017</i>	140
<i>Tabelle 47: Enterobacter Resistenzstatistik 2003-2017</i>	141
<i>Tabelle 48: Pseudomonas Resistenzstatistik 2003-2017</i>	142
<i>Tabelle 49: E.faecalis Resistenzstatistik 2003-2017</i>	143
<i>Tabelle 50: E.faecium Resistenzstatistik 2003-2017</i>	144
<i>Tabelle 51:S.aureus Resistenzstatistik 2003-2017</i>	144
<i>Tabelle 52: Entwicklung der Anzahl von ESBL-Keime 2003-2017</i>	145
<i>Tabelle 53: ESBL Resistenzstatistik 2003-2017</i>	146
<i>Tabelle 54: Entwicklung der Anzahl der 3MRGN-Keime 2003-2017</i>	146

<i>Tabelle 55: 3MRGN Resistenzstatistik 2003-2017.....</i>	<i>147</i>
<i>Tabelle 56: Entwicklung der Anzahl der 4MRGN-Keime 2003-2017.....</i>	<i>147</i>
<i>Tabelle 57: 4MRGN Resistenzstatistik 2003-2017.....</i>	<i>148</i>
<i>Tabelle 58: Entwicklung der Anzahl der MRSA-Keime 2003-2017.....</i>	<i>148</i>
<i>Tabelle 59: MRSA-Resistenzstatistik 2003-2017.....</i>	<i>149</i>

10 Literaturverzeichnis

Aktories, Klaus; Förstermann, Ulrich; Hofmann, Franz Bernhard; Starke, Klaus (2017): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Begründet Von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel. 12th ed. Philadelphia: Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG. Online verfügbar unter <https://ebookcentral.proquest.com/lib/gbv/detail.action?docID=5553758>.

Alidjanov, J. F.; Pilatz, A.; Abdufattaev, U. A.; Wiltink, J.; Weidner, W.; Naber, K. G.; Wagenlehner, F. (2015): Deutsche Validierung des "Acute Cystitis Symptom Score". In: *Urologe* 54 (9), S. 1269–1276. DOI: 10.1007/s00120-015-3873-5.

Bell, Brian G.; Schellevis, Francois; Stobberingh, Ellen; Goossens, Herman; Pringle, Mike (2014): A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. In: *BMC Infectious Diseases* 14, S. 13. DOI: 10.1186/1471-2334-14-13.

Betrosian, Alex P.; Douzinas, Emmanuel E. (2009): Ampicillin-sulbactam: an update on the use of parenteral and oral forms in bacterial infections. In: *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 5 (9), S. 1099–1112. DOI: 10.1517/17425250903145251.

BfArM (2019): BfArM - Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe - Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika: Schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen. Hg. v. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Online verfügbar unter <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.html>, zuletzt aktualisiert am 24.02.2021, zuletzt geprüft am 24.02.2021.

BfArM. Schwere und langanhaltende Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem (2020). Online verfügbar unter https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/fluorchinolone-bewegungsapparat.html, zuletzt aktualisiert am 14.07.2020, zuletzt geprüft am 14.07.2020.

Bönisch, Heinz; Graefe, Karl-Heinz; Lutz, Werner (2016): Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme (Reihe, DUALE REIHE).

Bonkat, G.; Bartoletti, R. R.; Bruyère, F.; Cai, T.; Geerlings, S. E.; Köves, B. et al. (2020): EAU Guidelines: Urological Infections. Online verfügbar unter <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>, zuletzt geprüft am 11.03.2020.

Buehler, Stephanie S.; Madison, Bereneice; Snyder, Susan R.; Derzon, James H.; Cornish, Nancy E.; Saubolle, Michael A. et al. (2016): Effectiveness of Practices To Increase Timeliness of Providing Targeted Therapy for Inpatients with Bloodstream Infections: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis. In: *Clinical Microbiology Reviews* 29 (1), S. 59–103. DOI: 10.1128/CMR.00053-14.

Bush, Karen; Bradford, Patricia A. (2016): β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. In: *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 6 (8). DOI: 10.1101/cshperspect.a025247.

Chaudhry, Saira B.; Veve, Michael P.; Wagner, Jamie L. (2019): Cephalosporins: A Focus on Side Chains and β -Lactam Cross-Reactivity. In: *Pharmacy (Basel, Switzerland)* 7 (3), S. 103. DOI: 10.3390/pharmacy7030103.

Dave, Chintan V.; Schneeweiss, Sebastian; Kim, Dae; Fralick, Michael; Tong, Angela; Paterno, Elisabetta (2019): Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Severe Urinary Tract Infections: A Population-Based Cohort Study. In: *Annals of internal medicine* 171 (4), S. 248–256. DOI: 10.7326/M18-3136.

Davey, Peter; Brown, Erwin; Charani, Esmita; Fenelon, Lynda; Gould, Ian M.; Holmes, Alison et al. (2014): Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *England* (4).

Dellit, Timothy H.; Owens, Robert C.; McGowan, John E.; Gerding, Dale N.; Weinstein, Robert A.; Burke, John P. et al. (2007): Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 44 (2), S. 159–177. DOI: 10.1086/510393.

DGU S3 Leitlinie: Unkomplizierte Harnwegsinfektionen: Leitlinienprogramm DGU: Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Langversion 1.1-2, 2017 AWMF Registernummer: 043/044, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen.pdf (Zugriff am: 22.02.21 2017).

Flores-Mireles, Ana L.; Walker, Jennifer N.; Caparon, Michael; Hultgren, Scott J. (2015): Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. In: *Nature reviews. Microbiology* 13 (5), S. 269–284. DOI: 10.1038/nrmicro3432.

Fritzenwanker, Moritz; Imirzalioglu, Can; Chakraborty, Trinad; Wagenlehner, Florian M. (2016): Modern diagnostic methods for urinary tract infections. In: *Expert review of anti-infective therapy* 14 (11), S. 1047–1063. DOI: 10.1080/14787210.2016.1236685.

Gajdács, Márió; Ábrók, Marianna; Lázár, Andrea; Burián, Katalin (2019): Comparative Epidemiology and Resistance Trends of Common Urinary Pathogens in a Tertiary-Care Hospital: A 10-Year Surveillance Study. In: *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 55 (7). DOI: 10.3390/medicina55070356.

Gatermann, Sören; Kresken, Michael; Kern, Winfried V. (2017): Antibiotika-Empfindlichkeit: Grenzwerte sind hilfreich. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/archiv/191956/Antibiotika-Empfindlichkeit-Grenzwerte-sind-hilfreich>, zuletzt aktualisiert am 04.02.2023, zuletzt geprüft am 04.02.2023.

GERMAP2015: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.- GERMAP2015-Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. In: *Antiinfectives Intelligence*.

Gin, Alfred; Dilay, Leanne; Karlowsky, James A.; Walkty, Andrew; Rubinstein, Ethan; Zhanel, George G. (2007): Piperacillin-tazobactam: a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination. In: *Expert review of anti-infective therapy* 5 (3), S. 365–383. DOI: 10.1586/14787210.5.3.365.

Goff, Debra A.; Kullar, Ravina; Goldstein, Ellie J. C.; Gilchrist, Mark; Nathwani, Dilip; Cheng, Allen C. et al. (2017): A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: united we succeed, divided we might fail. In: *The Lancet Infectious Diseases* 17 (2), e56-e63. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30386-3.

Gonzalez III, Luis S.; Spencer, Jeanne P. (1998): Aminoglycosides: A Practical Review. In: *AFP* 58 (8), S. 1811. Online verfügbar unter <https://www.aafp.org/afp/1998/1115/p1811.html>.

Grabe, M.; Bartoletti, R.; Bjerklund Johansen, T. E.; Cai, T.; Çek, M.; Köves, B. et al. (2015): Guidelines on Urological Infections (EAU).

Grimmsmann, Thomas; Himmel, Wolfgang (2011): Discrepancies between prescribed and defined daily doses: a matter of patients or drug classes? In: *European Journal of Clinical Pharmacology* 67 (8), S. 847–854. DOI: 10.1007/s00228-011-1014-7.

Gupta, K.; Sahm, D. F.; Mayfield, D.; Stamm, W. E. (2001): Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. In: *Clin Infect Dis* 33 (1), S. 89–94. DOI: 10.1086/320880.

Gupta, Kalpana; Hooton, Thomas M.; Roberts, Pacita L.; Stamm, Walter E. (2007): Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. In: *Arch Intern Med* 167 (20), S. 2207–2212. DOI: 10.1001/archinte.167.20.2207.

Gupta, Kalpana; Stamm, Walter E. (2002): Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. In: *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002 (19), S. 554–556.

Hagel, S.; Stallmach, A.; Keller, P.; Pletz, M. (2015): Multiresistente Erreger. In: *Zentralbl Chir* 140 (4), S. 417–425. DOI: 10.1055/s-0032-1328343.

Hautmann, Richard; Gschwend, Jürgen E. (2014): Urologie. 5., aktual. Aufl. Berlin: Springer (Springer-Lehrbuch).

Heeb, Stephan; Fletcher, Matthew P.; Chhabra, Siri Ram; Diggle, Stephen P.; Williams, Paul; Cámara, Miguel (2011): Quinolones: from antibiotics to autoinducers. In: *FEMS microbiology reviews* 35 (2), S. 247–274. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2010.00247.x.

Heudorf, Ursel; Weindel, Martin; Wagenlehner, Florian (2021): Antibiotikaresistenz und Antibiotikaverbrauch in einer Region am Beispiel ambulant erworbener Harnwegsinfektionen. In: *Aktuelle Urol* 52 (4), S. 345–355. DOI: 10.1055/a-1468-8212.

Hickling, Duane R.; Sun, Tung-Tien; Wu, Xue-Ru (2015): Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection. In: *Microbiology Spectrum* 3 (4). DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0016-2012.

Hof, Herbert; Dörries, Rüdiger; Geginat, Gernot (2014): Medizinische Mikrobiologie. Virologie, Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, Immunologie, klinische Infektiologie, Hygiene ; + campus.thieme.de. 5., vollst. überarb. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG (Duale Reihe).

Hooton, Thomas M.; Bradley, Suzanne F.; Cardenas, Diana D.; Colgan, Richard; Geerlings, Suzanne E.; Rice, James C. et al. (2010): Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 50 (5), S. 625–663. DOI: 10.1086/650482.

Johansen, Truls E. Bjerklund; Botto, Henry; Cek, Mete; Grabe, Magnus; Tenke, Peter; Wagenlehner, Florian M. E.; Naber, Kurt G. (2011): Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. In: *International Journal of Antimicrobial Agents* 38 Suppl, S. 64–70. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.09.009.

Kaase, M.; Kern, W. V. (2012): Was bedeutet ESBL? In: *Dtsch med Wochenschr* 137 (40), S. 2010–2013. DOI: 10.1055/s-0032-1305294.

Kern, W. V.; With, K. de (2012): Rationale Antibiotikaverordnung. Mehr Herausforderungen als Erfolge. In: *Bundesgesundheitsbl.* 55 (11-12), S. 1418–1426. DOI: 10.1007/s00103-012-1557-5.

Knopf, H-J (2016): Hygiene, Screening und Management multiresistenter Erreger (3MRGN, 4 MRGN, MRSA) in der Urologie. In: *Aktuelle Urol* 47 (3), S. 229–236. DOI: 10.1055/s-0042-101844.

Kranz, J.; Schmidt, S.; Lebert, C.; Schneidewind, L.; Vahlensieck, W.; Sester, U. et al. (2017): Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten : Aktualisierung 2017 der interdisziplinären AWMF S3-Leitlinie. In: *Urologe* 56 (6), S. 746–758. DOI: 10.1007/s00120-017-0389-1.

Kresken, M.; Hafner, D.; Körper-Irrgang, B.; für die Studiengruppe (2013): Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem

Jahre 2010. In: *Antiinfectives Intelligence, Rheinbach*. Online verfügbar unter https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/PEG-Resistenzstudie_2010_H.pdf, zuletzt geprüft am 15.07.2020.

Kresken, M.; Hafner, D.; Körber-Irrgang, B.; für die Studiengruppe (2016): Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2013. In: *Antiinfectives Intelligence, Rheinbach*. Online verfügbar unter https://www.p-e-g.org/files/content/Wissenschaft/PEG-Resistenzstudie_2013_H.pdf, zuletzt geprüft am 15.07.2020.

KRINKO (2012): Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 55 (10), S. 1311–1354. DOI: 10.1007/s00103-012-1549-5.

KRINKO (2019): Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotikaresistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN. DOI: 10.25646/5916.

Kumar, Sampath; Dave, Ankur; Wolf, Brian; Lerma, Edgar V. (2015): Urinary tract infections. In: *Disease-a-month : DM* 61 (2), S. 45–59. DOI: 10.1016/j.disamonth.2014.12.002.

Lockwood, Ashley M.; Perez, Katherine K.; Musick, William L.; Ikwuagwu, Judy O.; Attia, Engie; Fazoranti, Oyejoke O. et al. (2016): Integrating Rapid Diagnostics and Antimicrobial Stewardship in Two Community Hospitals Improved Process Measures and Antibiotic Adjustment Time. In: *Infection Control & Hospital Epidemiology* 37 (4), S. 425–432. DOI: 10.1017/ice.2015.313.

Magistro, G.; Marcon, J.; Beck, V.; Herlemann, A.; Stief, C. G.; Gratzke, C. (2016): Aktuelle Aspekte zur Pathogenese der Harnwegsinfektion. In: *Aktuelle Urol* 47 (3), S. 203–209. DOI: 10.1055/s-0042-101215.

Magistro, G.; Marcon, J.; Schubert, S.; Gratzke, C.; Stief, C. G. (2017): Pathogenese der Harnwegsinfektion : Ein Update. In: *Der Urologe. Ausg. A* 56 (6), S. 720–727. DOI: 10.1007/s00120-017-0391-7.

Masters, Philip A.; O'Bryan, Thomas A.; Zurlo, John; Miller, Debra Q.; Joshi, Nirmal (2003): Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. In: *Arch Intern Med* 163 (4), S. 402–410. DOI: 10.1001/archinte.163.4.402.

Murray, B. E. (1990): The life and times of the Enterococcus. In: *Clinical Microbiology Reviews* 3 (1), S. 46–65. DOI: 10.1128/cmr.3.1.46.

Naber, Kurt G.; Schito, Giancarlo; Botto, Henry; Palou, Juan; Mazzei, Teresita (2008a): Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. In: *European Urology* 54 (5), S. 1164–1175. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.05.010.

Naber, Kurt G.; Schito, Giancarlo; Botto, Henry; Palou, Juan; Mazzei, Teresita (2008b): Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. In: *European Urology* 54 (5), S. 1164–1175. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.05.010.

Nicolle, Lindsay E.; Bradley, Suzanne; Colgan, Richard; Rice, James C.; Schaeffer, Anthony; Hooton, Thomas M. (2005): Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 40 (5), S. 643–654. DOI: 10.1086/427507.

Papp-Wallace, Krisztina M.; Endimiani, Andrea; Taracila, Magdalena A.; Bonomo, Robert A. (2011): Carbapenems: Past, Present, and Future. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy* 55 (11), S. 4943–4960. DOI: 10.1128/AAC.00296-11.

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (2019): S2k Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018. 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019 Zugegriffen am 24.02.2021. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08.pdf, zuletzt geprüft am 24.02.2021.

Pollack, Loria A.; Srinivasan, Arjun (2014): Core elements of hospital antibiotic stewardship programs from the Centers for Disease Control and Prevention. In: *Clinical*

infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 59 Suppl 3 (suppl_3), S97-100. DOI: 10.1093/cid/ciu542.

Raz, R. (2012): Fosfomycin: an old-new antibiotic. In: *Clin Microbiol Infect* 2012 18 (1), S. 4–7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03636.x.

Reffert, Julia L.; Smith, Winter J. (2014): Fosfomycin for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. In: *Pharmacotherapy* 34 (8), S. 845–857. DOI: 10.1002/phar.1434.

Robert Koch-Institut (RKI) (2013): Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (7), S. 996–1002. DOI: 10.1007/s00103-013-1780-8.

Robert Koch-Institut (RKI) (2021): ARS - Antibiotika Resistenz Surveillance. Unter Mitarbeit von Sebastian Kärsten. Robert Koch-Institut. Online verfügbar unter <https://ars.rki.de/Content/ARVIA/Main.aspx>, zuletzt aktualisiert am 22.02.2021, zuletzt geprüft am 22.02.2021.

Robert-Koch-Institut (2020a): Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance. Unter Mitarbeit von Sebastian Kärsten. Robert Koch-Institut. Online verfügbar unter <https://avs.rki.de/Content/Project/Goal.aspx>, zuletzt aktualisiert am 08.07.2020, zuletzt geprüft am 08.07.2020.

Robert-Koch-Institut (2020b): ARS - Antibiotika Resistenz Surveillance. Robert Koch-Institut. Online verfügbar unter <https://ars.rki.de/>, zuletzt aktualisiert am 13.07.2020, zuletzt geprüft am 13.07.2020.

Roche Diagnostics Deutschland GmbH (2020): Uricult/Uricult Plus - Diagnostics - Roche in Deutschland. Lorenz IT-Dienstleistungen Ltd. & Co. KG. Online verfügbar unter https://www.roche.de/diagnostics/tests-parameter/point-of-care-diagnostics/uricult_uricult_plus.html#Merkmale, zuletzt aktualisiert am 12.03.2020, zuletzt geprüft am 12.03.2020.

Satlin, Michael J.; Kubin, Christine J.; Blumenthal, Jill S.; Cohen, Andrew B.; Furuya, E. Yoko; Wilson, Stephen J. et al. (2011): Comparative effectiveness of aminoglycosides, polymyxin B, and tigecycline for clearance of carbapenem-resistant *Klebsiella*

pneumoniae from urine. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy* 55 (12), S. 5893–5899. DOI: 10.1128/AAC.00387-11.

Schneidewind, L.; Kranz, J.; Boehm, K.; Spachmann, P.; Siegel, F.; Huck, N.; Fritsche, H. M. (2016): Antibiotic Stewardship (ABS). Definition, Inhalte, Notwendigkeit und Umsetzung an Beispielen aktueller klinisch-urologischer Kontroversen. In: *Urologe* 55 (4), S. 489–493. DOI: 10.1007/s00120-015-0012-2.

Shahid, M.; Sobia, F.; Singh, A.; Malik, A.; Khan, H. M.; Jonas, D.; Hawkey, P. M. (2009): Beta-lactams and beta-lactamase-inhibitors in current- or potential-clinical practice: a comprehensive update. In: *Critical reviews in microbiology* 35 (2), S. 81–108. DOI: 10.1080/10408410902733979.

Silver, Lynn L. (2017): Fosfomycin: Mechanism and Resistance. In: *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 7 (2). DOI: 10.1101/cshperspect.a025262.

Suerbaum, Sebastian; Burchard, Gerd Dieter; Kaufmann, Stefan H. E.; Schulz, Thomas F. (Hg.) (2016): Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 8. Aufl. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch).

Sundsford, A.; Willems, R. (2010): Enterococcus research: recent developments and clinical challenges. In: *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 16 (6), S. 525–526. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03215.x.

Tammer, I.; Geginat, G.; Lange, S.; Kropf, S.; Lodes, U.; Schlüter, D. et al. (2016): Antibiotikaverbrauch und Resistenzentwicklung in der Chirurgie. In: *Zentralbl Chir* 141 (1), S. 53–61. DOI: 10.1055/s-0033-1351087.

Tandoğdu, Zafer; Bartoletti, Ricardo; Cai, Tomasso; Çek, Mete; Grabe, Magnus; Kulchavenya, Ekaterina et al. (2016): Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003-2013. In: *World J Urol* 34 (8), S. 1193–1200. DOI: 10.1007/s00345-015-1722-1.

Ternes, B.; Wagenlehner, F. M. E. (2020): Leitliniengerechte Therapie von Harnwegsinfektionen. In: *Urologe* 59 (5), S. 550–558. DOI: 10.1007/s00120-020-01174-0.

Valenza, G. (2019): Multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien auf der Intensivstation : Epidemiologie, Prävention und Therapieoptionen. In: *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 114 (3), S. 263–275. DOI: 10.1007/s00063-019-0547-x.

van Nieuwkoop, C.; Hoppe, B. P. C.; Bonten, T. N.; van't Wout, J. W.; Aarts, N. J. M.; Mertens, B. J. et al. (2010): Predicting the need for radiologic imaging in adults with febrile urinary tract infection. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 51 (11), S. 1266–1272. DOI: 10.1086/657071.

Wagenlehner, F. M. E.; Niemetz, A. H.; Weidner, W.; Naber, K. G. (2008a): Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalised patients with urinary tract infections: 1994-2005. In: *International Journal of Antimicrobial Agents* 31 Suppl 1, S25-34. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.07.029.

Wagenlehner, F. M. E.; Pilatz, A.; Naber, K.; Weidner, W. (2014): Harnwegsinfektionen. In: *Aktuelle Urologie* 45 (2), 135-45; quiz 146. DOI: 10.1055/s-0034-1368176.

Wagenlehner, F.M.E.; Pilatz, A.; Naber, K.G; Perletti, G.; Wagenlehner, C. M.; Weidner, W. (2008b): Anti-Infective Treatment of Bacterial Urinary Tract Infections. In: *Current Medicinal Chemistry*, 2008 (15).

Wagenlehner, Florian M. E.; Hoyme, Udo; Kaase, Martin; Fünfstück, Reinhard; Naber, Kurt G.; Schmiemann, Guido (2011): Uncomplicated urinary tract infections. In: *Deutsches Ärzteblatt International* 108 (24), S. 415–423. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0415.

Wiedemann, Bernd; Heisig, Peter (2001): Wirkungs- und Resistenzmechanismen der Chinolone: Actio und Reactio. In: *Pharmazie in unserer Zeit* 30 (5), S. 382–393. DOI: 10.1002/1615-1003(200109)30:5<382::AID-PAUZ382>3.0.CO;2-#.

Zasowski, Evan J.; Rybak, Jeffrey M.; Rybak, Michael J. (2015): The β -Lactams Strike Back: Ceftazidime-Avibactam. In: *Pharmacotherapy* 35 (8), S. 755–770. DOI: 10.1002/phar.1622.

Zboromyrska, Y.; Rubio, E.; Alejo, I.; Vergara, A.; Mons, A.; Campo, I. et al. (2016): Development of a new protocol for rapid bacterial identification and susceptibility testing directly from urine samples. In: *Clinical microbiology and infection : the official*

publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 22
(6), 561.e1-6. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.025.

11 Anhang

Tabelle 26: DDD nach WHOCC - ATC/DDD Index (Stand 30.10.2018)

Wirkstoff	DDD in mg oral	DDD in mg i.v.	Wirkstoff	DDD in mg oral	DDD in mg i.v.	Wirkstoff	DDD in mg oral	DDD in mg i.v.
<i>Amikacin</i>	X	1000	<i>Ciprofloxacin</i>	1000	500	<i>Nitrofurantoin</i>	200	X
<i>Amoxicillin</i>	1000	1000	<i>Clarithromycin</i>	500	1000	<i>Nitroxolin</i>	1000	X
<i>Amoxicillin/Clav.</i>	1000	3000	<i>Clindamycin</i>	1200	1800	<i>Ofloxacin</i>	400	400
<i>Ampicillin</i>	200	2000	<i>Dapson</i>	50	X	<i>Phenoxymethylpenicillin</i>	2000	X
<i>Ampicillin/Sulb.</i>	1500	6000	<i>Daptomycin</i>	X	280	<i>Piperacillin/Taz.</i>	X	14000
<i>Azithromycin</i>	300	500	<i>Doxycyclin</i>	100	100	<i>Rifampicin</i>	600	600
<i>Aztreonam</i>	X	4000	<i>Erythromycin</i>	1000	1000	<i>Rifaximin</i>	600	X
<i>Benzylpenicillin</i>	X	3600	<i>Flucloxacillin</i>	2000	2000	<i>Roxithromycin</i>	300	X
<i>Cefaclor</i>	1000	X	<i>Fosfomycin</i>	3000	8000	<i>Streptomycin</i>	X	1000
<i>Cefadroxil</i>	2000	X	<i>Gentamicin</i>	X	240	<i>Sulbactam</i>	X	1000
<i>Cephalexin</i>	2000	X	<i>Imipenem</i>	X	2000	<i>Teicoplanin</i>	X	400
<i>Cefazolin</i>	X	3000	<i>Levofloxacin</i>	500	500	<i>Tetracyclin</i>	1000	1000
<i>Cefepim</i>	X	2000	<i>Linezolid</i>	1200	1200	<i>Tigecyclin</i>	X	100
<i>Cefotaxim</i>	X	4000	<i>Meropenem</i>	X	2000	<i>Tobramycin</i>	X	240
<i>Cefotiam</i>	1200	4000	<i>Metronidazol</i>	X	1500	<i>TMP/SMX</i>	2000	2000
<i>Cefpodoxim</i>	400	X	<i>Mezlocillin</i>	X	6000	<i>Trimethoprim</i>	400	400
<i>Ceftazidim</i>	X	4000	<i>Minocyclin</i>	200	200	<i>Vancomycin</i>	2000	2000
<i>Ceftriaxon</i>	X	2000	<i>Moxifloxacin</i>	400	400			
<i>Cefuroxim</i>	500	3000	<i>Mycophenolsäure</i>	2000	2000			

Tabelle 27: Cephalosporine und Fluorchinolone 1992-2008 Statistik

Wirkstoff	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>Cefadroxil oral</i>	0,26	- 0,01	0,54	0,13	0,78	2,45E-26	nein	x	x	-0,345	0,045525	- 0,029	0,029265	0,140
<i>Cephalexin oral</i>	54,18	34,95	73,40	9,45	55,10	0,022851	nein	x	x	- 0,306	0,078599			
<i>Cefazolin parenteral</i>	0,54	- 0,09	1,17	0,31	1,79	2,45E-26	nein	x	x	- 0,061	0,732331			
<i>Cefaclor oral</i>	0,07	- 0,03	0,18	0,05	0,30	1,08E-28	nein	x	x	0,013	0,939666			
<i>Cefotiam parenteral</i>	41,21	10,31	72,11	15,19	88,56	2,45E-26	nein	x	x	- 0,733	8,03E-07	- 4,742	0,001166	0,284
<i>Cefuroxim oral</i>	0,33	- 0,33	0,99	0,32	1,89	6,96E-26	nein	x	x	0,074	0,678333			
<i>Cefuroxim parenteral</i>	227,39	156,33	298,45	34,93	203,66	0,002568	nein	x	x	0,387	0,023617	7,512	0,032605	0,135
<i>Cefuroxim</i>	227,72	156,54	298,90	34,99	204,01	0,002563	nein	x	x	0,387	0,023617	7,510	0,032964	0,134
<i>Cefotaxim parenteral</i>	138,63	83,79	193,47	26,96	157,18	0,000086	ja	x	x	0,902	3,32E-13	13,880	7,68E-12	0,773
<i>Cefpodoxim oral</i>	5,88	2,32	9,44	1,75	10,21	1,16E-10	nein	x	x	0,575	0,000379	0,465	0,007076	0,206
<i>Ceftriaxon parenteral</i>	16,89	8,24	25,54	4,25	24,79	0,000011	nein	x	x	0,188	0,287466			
<i>Ceftazidim parenteral</i>	12,62	7,87	17,37	2,34	13,62	0,002463	nein	x	x	0,150	0,397093			
<i>Cefepim parenteral</i>	0,32	- 0,33	0,98	0,32	1,89	6,14E-29	nein	x	x	0,044	0,803281			
<i>Cephalosporine</i>	498,33	408,87	587,78	43,97	256,38	0,051279	ja	0,608	0,000137	x	x	15,654	0,000137	0,370
<i>Ofloxacin oral</i>	610,20	434,16	786,25	86,53	504,54	0,020618	ja	x	x	0,627	0,000072	35,247	0,000005	0,484
<i>Moxifloxacin oral</i>	11,24	4,78	17,69	3,17	18,49	3,75E-12	nein	x	x	0,810	6,47E-09	1,219	0,000025	0,431
<i>Ciprofloxacin oral</i>	53,72	31,82	75,62	10,77	62,77	0,000004	nein	x	x	- 0,216	0,219424			
<i>Ciprofloxacin parenteral</i>	8,73	5,35	12,11	1,66	9,68	0,000019	nein	x	x	0,029	0,869646			
<i>Ciprofloxacin</i>	62,45	39,46	85,44	11,30	65,89	6,10E-07	nein	x	x	- 0,114	0,522659			
<i>Levofloxacin oral</i>	108,21	26,02	190,40	40,40	235,56	1,61E-14	nein	x	x	0,382	0,025796	2,090	0,619212	0,008
<i>Fluorchinolone</i>	854,55	700,23	1008,88	75,85	442,29	0,2	ja	0,805	9,48E-09	x	x	35,755	9,48E-09	0,648

Tabelle 28: Penicilline und Folsäuremetabolismus 1992-2008 Statistik

Wirkstoff	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>Benzylpenicillin parenteral</i>	2,59	- 0,14	5,32	1,34	7,82	3,18E-13	nein	x	x	0,394	0,021085	0,295	0,02862	0,141
<i>Phenoxymethylpenicillin oral</i>	2,35	0,42	4,29	0,95	5,54	1,97E-15	nein	x	x	0,113	0,523997			
<i>Amoxicillin oral</i>	49,16	21,75	76,57	13,47	78,56	0,000002	nein	x	x	- 0,257	0,142025			
<i>Ampicillin oral</i>	9,91	4,86	14,96	2,48	14,48	0,000012	nein	x	x	0,004	0,003925	0,490	0,051109	0,114
<i>Ampicillin parenteral</i>	8,56	4,17	12,95	2,16	12,58	0,000013	nein	x	x	0,509	0,002086	0,388	0,07719	0,094
<i>Flucloxacillin oral</i>	10,63	4,74	16,53	2,90	16,90	3,11E-08	nein	x	x	0,070	0,693709			
<i>Flucloxacillin parenteral</i>	8,59	1,20	15,98	3,63	21,19	1,34E-12	nein	x	x	- 0,401	0,018843	- 0,398	0,290031	0,035
<i>Flucloxacillin</i>	19,22	7,80	30,64	5,61	32,73	3,54E-07	nein	x	x	- 0,017	0,92346			
<i>Mezlocillin parenteral</i>	5,68	2,08	9,28	1,77	10,32	2,82E-14	nein	x	x	- 0,312	0,07226			
<i>Amoxicillin/Clav. oral</i>	73,87	27,75	119,98	22,67	132,16	1,04E-07	nein	x	x	- 0,624	0,000081	- 5,177	0,022563	0,152
<i>Ampicillin/Sulb. oral</i>	362,55	284,63	440,47	38,30	223,32	0,012634	nein	x	x	0,449	0,007795	13,039	0,000311	0,338
<i>Ampicillin/ Sulb. parenteral</i>	92,15	58,62	125,69	16,48	96,11	0,001675	ja	x	x	0,865	4,40E-11	8,272	9,84E-11	0,735
<i>Ampicillin/ Sulb.</i>	454,70	364,29	545,11	44,44	259,12	0,000094	ja	x	x	0,763	1,59E-07	21,310	3,22E-09	0,671
<i>Piperacillin/Taz. parenteral</i>	25,48	17,27	33,68	4,03	23,51	0,041024	ja	x	x	0,697	0,000005	1,711	0,000001	0,525
<i>Penicilline</i>	651,52	551,58	751,46	49,12	286,43	0,017213	ja	x	x	0,602	0,000166	18,980	0,000022	0,435
<i>TMP/SMX oral</i>	790,98	394,96	1187,00	194,65	1135,00	0,000002	nein	x	x	- 0,675	0,000012	- 58,900	0,001753	0,267
<i>TMP/SMX parenteral</i>	89,44	59,46	119,41	14,73	85,92	0,000002	nein	x	x	0,632	0,000061	5,346	0,000093	0,384
<i>TMP/SMX</i>	880,42	497,03	1263,80	188,44	1098,78	0,000002	nein	x	x	- 0,555	0,000651	- 53,554	0,003619	0,236

Tabelle 29: Carbapeneme, Glykopeptide, Tetrazykline, Aminoglykoside und Metronidazol 1992-2008 Statistik

Wirkstoff	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>Imipenem parenteral</i>	35,33	21,26	49,40	6,92	40,33	0,000121	ja	x	x	0,717	0,000002	2,521	0,000085	0,387
<i>Meropenem parenteral</i>														
<i>Carbapeneme</i>	35,33	21,26	49,40	6,92	40,33	0,000121	ja	x	x	0,717	0,000002	2,521	0,000085	0,387
<i>Teicoplanin parenteral</i>														
<i>Vancomycin oral</i>														
<i>Vancomycin parenteral</i>	13,90	9,82	17,98	2,01	11,70	0,196212	ja	0,46983	0,005054	x	x	0,552	0,005054	0,221
<i>Vancomycin</i>	13,90	9,82	17,98	2,01	11,70	0,196212	ja	0,46983	0,005054	x	x	0,552	0,005054	0,221
<i>Glykopeptide</i>	13,90	9,82	17,98	2,01	11,70	0,196212	ja	0,46983	0,005054	x	x	0,552	0,005054	0,221
<i>Doxycyclin oral</i>	13,68	9,47	17,89	2,07	12,07	0,112288	ja	0,535624	0,001097	x	x	0,649	0,001097	0,287
<i>Doxycyclin parenteral</i>														
<i>Doxycyclin</i>	13,68	9,47	17,89	2,07	12,07	0,112288	ja	0,535624	0,001097	x	x	0,649	0,001097	0,287
<i>Minocyclin oral</i>														
<i>Tigecyclin parenteral</i>														
<i>Tetrazykline</i>	13,68	9,47	17,89	2,07	12,07	0,112288	ja	0,535624	0,001097	x	x	0,649	0,001097	0,287
<i>Amikacin parenteral</i>	0,14	- 0,15	0,43	0,14	0,82	6,14E-29	nein	x	x	0,044	0,803281			
<i>Gentamicin parenteral</i>	46,08	34,11	58,05	5,88	34,30	0,2	nein	x	x	0,110	0,53392			
<i>Streptomycin parenteral</i>	1,29	0,28	2,31	0,50	2,91	1,09E-13	nein	x	x	- 0,292	0,094094			
<i>Tobramycin parenteral</i>	23,77	3,66	43,89	9,89	57,64	4,54E-15	nein	x	x	- 0,634	0,000056	- 2,534	0,009631	0,192
<i>Aminoglykoside</i>	71,29	47,43	95,15	11,73	68,38	0,000059	ja	x	x	- 0,225	0,201557			
<i>Metronidazol oral</i>														
<i>Metronidazol parenteral</i>	25,37	17,85	32,88	3,69	21,54	0,008399	nein	x	x	0,190	0,28309			
<i>Metronidazol</i>	25,37	17,85	32,88	3,69	21,54	0,008399	nein	x	x	0,190	0,28309			

Tabelle 30: Makrolide, Nitrofurantoin, Clindamycin, Linezolid und Gesamtverbrauch 1992-2008 Statistik

Wirkstoff	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>Azithromycin oral</i>	1,96	0,31	3,61	0,81	4,74	2,95E-20	nein	x	x	0,590	0,000241	0,205	0,011037	0,185
<i>Clarithromycin oral</i>	7,03	3,75	10,31	1,61	9,41	0,000066	ja	x	x	0,481	0,003972	0,341	0,035699	0,131
<i>Clarithromycin parenteral</i>														
<i>Clarithromycin</i>	7,03	3,75	10,31	1,61	9,41	0,000066	ja	x	x	0,481	0,003972	0,341	0,035699	0,131
<i>Erythromycin oral</i>	4,39	0,09	8,69	2,11	151,71	1,92E-13	nein	x	x	- 0,056	0,75521			
<i>Roxithromycin oral</i>	1,31	0,21	2,41	0,54	3,15	3,70E-23	nein	x	x	0,177	0,317779			
<i>Makrolide</i>	14,69	9,18	20,20	2,71	15,80	0,008926	ja	x	x	0,564	0,000511	0,651	0,015905	0,168
<i>Nitrofurantoin</i>	1,09	-0,64	2,82	0,85	4,95	1,29E-24	nein	x	x	0,449	0,00769	0,160	0,064008	0,103
<i>Clindamycin oral</i>	3,42	0,06	6,78	1,65	9,62	4,00E-13	nein	x	x	0,592	0,000229	0,447	0,00582	0,214
<i>Clindamycin parenteral</i>	4,08	2,31	5,84	0,87	5,06	0,000566	nein	x	x	0,010	0,95544			
<i>Lincosamide</i>	7,50	3,58	11,41	1,92	11,22	0,000008	ja	x	x	0,280	0,108427			
<i>Linezolid oral</i>	1,35	0,26	2,44	0,54	3,13	1,26E-12	nein	x	x	0,709	0,000003	0,187	0,000194	0,356
<i>Linezolid parenteral</i>														
<i>Linezolid</i>	1,35	0,26	2,44	0,54	3,13	1,26E-12	nein	x	x	0,709	0,000003	0,187	0,000194	0,356
<i>Oral</i>	2176,428529	1794,00	2558,855282	187,969	1096,040	0,082821	ja	- 0,106	0,549808	x	x			
<i>Parenteral</i>	830,132647	682,341	977,924091	72,642	423,573	0,003441	ja	x	x	0,794	2,09E-08	33,027	6,76E-08	0,603
<i>Gesamt</i>	3006,56	2560,806	3452,313	219,095	1277,535	0,050006	ja	0,166	0,34725	x	x			

Tabelle 31: Cephalosporine und Fluorchinolone 2010-2017 Statistik

Wirkstoff	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>Cefalexin oral</i>	0,006	-0,001	0,014	0,003	0,009	0,001	nein	x	x	-0,546	0,162			
<i>Cefazolin parenteral</i>	0,069	0,018	0,120	0,022	0,061	0,200	nein	x	x	0,503	0,204			
<i>Cefaclor oral</i>	0,006	-0,005	0,017	0,005	0,013	<0,001	nein	x	x	-0,483	0,225			
<i>Cefuroxim oral</i>	8,711	4,517	12,905	1,774	5,016	0,200	ja	-0,496	0,211	x	x			
<i>Cefuroxim parenteral</i>	24,333	20,567	28,099	1,593	4,505	0,200	ja	-0,721	0,044	x	x	-1,325	0,044	0,519
<i>Cefuroxim</i>	33,044	25,892	40,196	3,025	8,555	0,200	ja	-0,670	0,069	x	x			
<i>Cefotaxim parenteral</i>	10,633	8,815	12,451	0,769	2,175	0,154	nein	x	x	-0,500	0,207			
<i>Cefpodoxim oral</i>	2,226	1,421	3,031	0,341	0,963	0,131	ja	x	x	-0,619	0,102			
<i>Ceftriaxon parenteral</i>	0,945	0,528	1,361	0,176	0,498	0,200	ja	-0,713	0,047	x	x	-0,145	0,047	0,509
<i>Ceftazidim parenteral</i>	0,759	0,252	1,266	0,214	0,606	0,200	ja	-0,740	0,036	x	x	-0,183	0,036	0,547
<i>Cephalosporine</i>	47,684	39,071	56,296	3,642	10,302	0,200	ja	-0,810	0,015	x	x	-3,408	0,015	0,657
<i>Ofloxacin oral</i>	0,129	0,041	0,217	0,037	0,105	0,200	ja	-0,873	0,005	x	x	-0,038	0,005	0,763
<i>Ciprofloxacin oral</i>	7,873	6,435	9,310	0,608	1,720	0,200	ja	-0,625	0,097	x	x			
<i>Ciprofloxacin parenteral</i>	5,835	3,907	7,763	0,815	2,306	0,200	ja	0,764	0,027	x	x	0,719	0,027	0,584
<i>Ciprofloxacin</i>	13,707	11,741	15,674	0,832	2,353	0,200	nein	x	x	0,214	0,610			
<i>Levofloxacin oral</i>	16,721	4,365	29,077	14,780	5,225	0,073	ja	-0,915	0,001	x	x	-5,521	0,001	0,837
<i>Levofloxacin parenteral</i>	0,081	-0,006	0,168	0,037	0,104	0,112	nein	x	x	-0,108	0,799			
<i>Levofloxacin</i>	16,801	4,459	29,144	5,219	14,763	0,087	ja	-0,917	0,001	x	x	-5,525	0,001	0,840
<i>Moxifloxacin oral</i>	0,055	-0,052	0,162	0,045	0,128	0,000	nein	x	x	1,000	0,000			
<i>Fluorchinolone</i>	30,693	18,313	43,073	5,236	14,808	0,181	ja	-0,873	0,005	x	x	-5,279	0,005	0,762

Tabelle 32: Penicilline, Folsäuremetabolismus, Carbapeneme und Glykopeptide 2010-2017 Statistik

Wirkstoff	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>Amoxicillin oral</i>	0,425	0,035	0,815	0,165	0,466	0,174	ja	-0,819	0,013	x	x	-0,156	0,013	0,670
<i>Ampicillin parenteral</i>	0,171	0,010	0,332	0,068	0,193	0,045	ja	x	x	-0,850	0,007			
<i>Flucloxacillin oral</i>	0,053	-0,007	0,113	0,025	0,072	0,123	ja	0,665	0,072	x	x			
<i>Flucloxacillin parenteral</i>	0,180	-0,062	0,422	0,102	0,289	<0,001	nein	x	x	0,623	0,099			
<i>Flucloxacillin</i>	0,233	-0,056	0,522	0,122	0,346	<0,001	nein	x	x	0,743	0,035	0,110	0,023	0,607
<i>Ampicillin/Sulbactam oral</i>	3,091	1,361	4,821	0,732	2,070	0,200	ja	-0,893	0,003	x	x	-0,754	0,003	0,797
<i>Ampicillin /Sulbactam parenteral</i>	1,695	1,481	1,909	0,090	0,256	0,200	nein	x	x	-0,619	0,102			
<i>Ampicillin /Sulbactam</i>	4,786	2,878	6,693	0,807	2,282	0,200	ja	-0,875	0,004	x	x	-0,815	0,004	0,765
<i>Piperacillin/Tazobactam parenteral</i>	6,000	5,143	6,856	0,362	1,024	0,200	ja	0,429	0,289	x	x			
<i>Penicilline</i>	11,614	9,417	13,812	0,929	2,629	0,018	nein	x	x	-0,548	0,160			
<i>Trimethoprim/Sulfamethoxazol parenteral</i>	1,780	-0,002	3,563	0,754	2,132	0,000	nein	x	x	0,238	0,570			
<i>Trimethoprim/Sulfamethoxazol oral</i>	2,012	1,185	2,839	0,350	0,989	0,200	ja	-0,779	0,023	x	x	-0,314	0,023	0,606
<i>Trimethoprim/Sulfamethoxazol</i>	3,793	1,921	5,665	0,792	2,240	0,200	nein	x	x	0,143	0,736			
<i>Imipenem und Cilastatin parenteral</i>	1,323	0,861	1,784	0,195	0,552	0,002	nein	x	x	0,238	0,570			
<i>Meropenem parenteral</i>	0,363	0,246	0,480	0,140	0,049	0,200	nein	x	x	-0,452	0,260			
<i>Carbapeneme</i>	1,686	1,278	2,094	0,172	0,488	0,014	nein	x	x	0,262	0,531			
<i>Teicoplanin parenteral</i>	0,011	-0,007	0,028	0,007	0,021	0,000	nein	x	x	0,156	0,712			
<i>Vancomycin oral</i>	0,349	0,110	0,588	0,101	0,286	0,200	ja	0,054	0,898	x	x			
<i>Vancomycin parenteral</i>	1,103	0,836	1,370	0,113	0,320	0,145	ja	-0,707	0,050	x	x	-0,092	0,050	0,500
<i>Vancomycin</i>	1,452	1,072	1,832	0,161	0,455	0,200	nein	x	x	-0,476	0,233			
<i>Glykopeptide</i>	1,462	1,087	1,838	0,449	0,159	0,200	nein	x	x	-0,476	0,233			

Tabelle 33: Tetracykline, Aminoglykoside, Metronidazol, Makrolide 2010-2017 Statistik

Wirkstoff	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>Doxycyclin oral</i>	1,240	0,375	2,106	1,036	0,366	0,200	ja	-0,900	0,002	x	x	-0,381	0,002	0,811
<i>Doxycyclin parenteral</i>	0,055	-0,006	0,115	0,026	0,014	0,074	nein	x	x	-0,241	0,565			
<i>Doxycyclin</i>	1,295	0,413	2,177	0,373	1,055	0,200	ja	-0,907	0,002	x	x	-0,391	0,002	0,823
<i>Minocyclin oral</i>	0,010	-0,014	0,033	0,010	0,028	<0,001	nein	x	x	-0,082	0,846			
<i>Tigecyclin parenteral</i>	0,045	-0,024	0,113	0,029	0,082	0,001	nein	x	x	0,082	0,847			
<i>Tetracykline</i>	1,350	0,450	2,250	0,381	1,077	0,200	ja	-0,900	0,002	x	x	-0,396	0,002	0,810
<i>Gentamicin parenteral</i>	0,804	0,451	1,157	0,149	0,422	0,017	nein	x	x	-0,405	0,320			
<i>Streptomycin parenteral</i>	0,020	-0,019	0,059	0,016	0,046	<0,001	nein	x	x	-0,405	0,319			
<i>Tobramycin parenteral</i>	0,024	-0,010	0,059	0,015	0,042	0,005	nein	x	x	-0,109	0,797			
<i>Aminoglykoside</i>	0,849	0,482	1,216	0,155	0,439	0,115	ja	-0,688	0,059	x	x			
<i>Metronidazol oral</i>	0,179	0,010	0,349	0,072	0,203	0,022	nein	x	x	0,660	0,075			
<i>Metronidazol parenteral</i>	0,573	0,409	0,738	0,069	0,196	0,200	ja	-0,573	0,138	x	x			
<i>Nitromidazole</i>	0,753	0,594	0,911	0,067	0,189	0,146	nein	x	x	0,095	0,823			
<i>Azithromycin oral</i>	0,153	0,038	0,267	0,048	0,137	0,200	nein	x	x	0,096	0,821			
<i>Clarithromycin oral</i>	0,573	-0,093	1,239	0,282	0,796	0,090	ja	-0,666	0,072	x	x			
<i>Clarithromycin parenteral</i>	0,033	-0,004	0,071	0,016	0,044	0,050	nein	x	x	0,254	0,544			
<i>Clarithromycin</i>	0,606	-0,050	1,263	0,278	0,786	0,056	ja	-0,656	0,077	x	x			
<i>Erythromycin oral</i>	0,032	-0,015	0,080	0,020	0,057	0,007	nein	x	x	-0,109	0,797			
<i>Erythromycin parenteral</i>	0,007	-0,004	0,018	0,005	0,013	<0,001	nein	x	x	0,483	0,225			
<i>Erythromycin</i>	0,039	-0,011	0,090	0,021	0,060	0,002	nein	x	x	-0,109	0,797			
<i>Makrolide</i>	0,798	0,100	1,496	0,295	0,835	0,037	ja	x	x	-0,738	0,037			

Tabelle 34: Nitrofurantoin, Clindamycin, Linezolid, Fosfomycin, Sonstige und Gesamtverbrauch 2010-2017 Statistik

Wirkstoff	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>Nitrofurantoin oral</i>	0,557	0,301	0,813	0,108	0,306	0,200	nein	x	x	-0,119	0,779			
<i>Clindamycin oral</i>	0,233	0,098	0,368	0,057	0,162	0,200	nein	x	x	0,238	0,570			
<i>Clindamycin parenteral</i>	0,144	0,026	0,262	0,050	0,141	0,002	nein	x	x	0,024	0,955			
<i>Lincosamide</i>	0,377	0,185	0,569	0,081	0,230	0,200	nein	x	x	0,333	0,420			
<i>Linezolid oral</i>	0,226	-0,027	0,480	0,107	0,303	0,127	nein	x	x	-0,084	0,844			
<i>Linezolid parenteral</i>	0,020	-0,019	0,059	0,016	0,046	0,000	nein	x	x	0,031	0,942			
<i>Oxazolidinone</i>	0,246	-0,020	0,513	0,113	0,319	0,077	nein	x	x	-0,060	0,888			
<i>Fosfomyicn oral</i>	0,085	0,003	0,167	0,035	0,098	0,200	nein	x	x	0,586	0,127			
<i>Fosfomyicn parenteral</i>	0,132	0,003	0,261	0,055	0,154	0,001	nein	x	x	-0,048	0,911			
<i>Fosfomycin</i>	0,217	0,101	0,333	0,049	0,139	0,200	ja	-0,123	0,772	x	x			
<i>Rifampicin oral</i>	0,160	0,059	0,261	0,043	0,121	0,191	nein	x	x	0,381	0,352			
<i>Rifampicin parenteral</i>	0,014	0,000	0,028	0,006	0,017	0,037	nein	x	x	0,279	0,503			
<i>Rifampicin</i>	0,174	0,074	0,275	0,042	0,120	0,085	nein	x	x	0,476	0,233			
<i>Rifaximin oral</i>	0,042	-0,020	0,104	0,026	0,074	0,042	nein	x	x	0,076	0,858			
<i>Ansamycine</i>	0,216	0,116	0,316	0,042	0,120	0,200	ja	0,289	0,487	x	x			
<i>Aztreonam</i>	0,021	-0,029	0,071	0,021	0,060	0,000	nein	x	x	-0,247	0,555			
<i>Daptomycin parenteral</i>	0,019	-0,026	0,064	0,019	0,054	0,000	nein	x	x	0,082	0,846			
<i>Nitroxolin oral</i>	0,001	-0,002	0,005	0,001	0,004	0,000	nein	x	x	-0,577	0,134			
Gesamtverbrauch Oral	45,149	25,540	64,758	8,293	23,455	0,110	ja	-0,941	0,000	x	x	-9,008	0,000	0,885
Gesamtverbrauch Parenteral	57,187	51,717	62,657	2,313	6,543	0,200	nein	x	x	-0,190	0,651			
Gesamtverbrauch	102,336	79,107	125,565	9,823	27,785	0,006	ja	x	x	-0,929	0,001	-9,831	0,005	0,751

Tabelle 35: Liste aller von 2003-2017 isolierten Keime (Teil 1)

Keim	Anzahl	Keim	Anzahl	Keim	Anzahl	Keim	Anzahl
<i>Escherichia coli</i>	8518	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	95	<i>Streptococcus mitis</i>	13	<i>Pantoea agglomerans</i>	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	5785	<i>Streptococcus agalactiae</i> (B-Streptokokken)	95	<i>Propionibacterium</i>	12	saprophytäre <i>Corynebakterien</i>	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1701	<i>Enterobacter aerogenes</i>	94	<i>Raoultella ornithinolytica</i>	12	<i>Streptococcus gallolyticus</i> ssp. <i>gallolyticus</i>	4
<i>Klebsiella</i> spp.	1376	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	93	β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe G	12	<i>Acinetobacter junii</i>	3
<i>Proteus</i>	1077	<i>Citrobacter diversus</i>	82	<i>Staphylococcus hominis</i> ssp. <i>hominis</i>	8	<i>Acinetobacter radioresistens</i>	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	1005	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	66	<i>Bacteroides</i> sp.	7	<i>Actinomyces turicensis</i>	3
Koagulase-negative Staphylokokken	996	<i>Serratia liquefaciens</i>	47	<i>Propionibacterium acnes</i>	7	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	704	<i>Citrobacter</i> sp.	44	β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe F	7	<i>Enterococcus avium</i>	3
<i>Enterococcus faecium</i>	511	<i>Bacteroides fragilis</i>	37	<i>Acinetobacter ursingii</i>	6	<i>Klebsiella</i>	3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	467	Vergrünende Streptokokken	36	<i>Citrobacter braakii</i>	6	<i>Micrococcus luteus</i>	3
<i>Proteus mirabilis</i>	453	<i>Aerococcus urinae</i>	35	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	6	Mikroaerophile Streptokokken	3
<i>Enterobacter</i> spp.	354	<i>Acinetobacter baumannii</i> complex	31	<i>Fusobacterium</i>	5	<i>Staphylococcus warneri</i>	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	335	<i>Providencia rettgeri</i>	27	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	5	<i>Streptococcus constellatus</i>	3
<i>Morganella morganii</i>	313	<i>Peptococcus</i>	22	<i>Prevotella bivia</i>	5	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	3
β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe B	216	<i>Corynebacterium</i> spp	21	<i>Staphylococcus capitis</i>	5	<i>Acinetobacter johnsonii</i>	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	215	<i>Acinetobacter baumannii</i>	20	<i>Staphylococcus hominis</i>	5	<i>Actinomyces neuui</i>	2
<i>Serratia marcescens</i>	136	<i>Finegoldia magna</i>	16	<i>Streptococcus dysgalactiae</i> ssp. <i>dysgalactiae</i>	5	<i>Actinomyces</i> sp.	2
<i>Acinetobacter</i> spp	110	nicht hämolisierende Streptokokken	16	<i>Alcaligenes faecalis</i> ssp. <i>faecalis</i>	4	<i>Alcaligenes faecalis</i>	2
<i>Citrobacter koseri</i>	101	<i>Providencia stuartii</i>	15	<i>Citrobacter werkmanii</i>	4	<i>Bacteroides ovatus</i>	2
<i>Proteus vulgaris</i>	96	<i>Pseudomonas putida</i>	14	<i>Dermabacter hominis</i>	4	<i>Burkholderia cepacia</i>	2
<i>Citrobacter freundii</i>	95	<i>Streptococcus anginosus</i>	13	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	4	<i>Corynebacterium amycolatum</i>	2

Tabelle 36: Liste aller von 2003-2017 isolierten Keime (Teil 2)

Keim	Anzahl	Keim	Anzahl	Keim	Anzahl	Keim	Anzahl
<i>Corynebacterium aurimucosum</i>	2	<i>Actinobaculum schaalii</i>	1	<i>Helcoccus kunzii</i>	1	<i>Rettingerella rettingeri</i>	1
<i>Corynebacterium simulans</i>	2	<i>Aerococcus viridans</i>	1	Keime der Coli-Gruppe	1	<i>Rothia mucilaginosa</i>	1
<i>Corynebacterium striatum</i>	2	<i>Bacillus cereus</i>	1	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp. <i>pneumoniae</i>	1	Salmonella	1
<i>Enterobacter asburiae</i>	2	<i>Bacillus simplex</i>	1	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1	Salmonella Enteritidis	1
<i>Enterococcus gallinarum</i>	2	<i>Bacillus</i> spp	1	<i>Leclercia adecarboxylata</i>	1	Salmonella sp.	1
<i>Enterococcus species</i>	2	<i>Bifidobacterium longum</i>	1	<i>Microbacterium testaceum</i>	1	Salmonella Virchow	1
<i>Hafnia</i> spp	2	<i>Citrobacter youngae</i>	1	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	1	Sarcinia sp.	1
<i>Neisseria flava</i>	2	<i>Clostridium clostridioforme</i>	1	<i>Moraxella lacunata</i>	1	<i>Sphingobacterium multivorum</i>	1
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	2	<i>Clostridium perfringens</i>	1	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A	1
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	2	<i>Corynebacterium aurimucosum / tuberculostearicum</i>	1	<i>Neisseria flavescens</i>	1	<i>Staphylococcus arlettae</i>	1
<i>Propionibacterium avidum</i>	2	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	<i>Neisseria sicca</i>	1	<i>Staphylococcus caprae</i>	1
<i>Propionibacterium propionicum</i>	2	<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	1	<i>Ochrobactrum anthropi</i>	1	<i>Staphylococcus sciuri</i>	1
<i>Providencia</i> spp	2	<i>Delftia acidovorans</i>	1	<i>Oligella urethralis</i>	1	<i>Staphylococcus xylosus</i>	1
<i>Staphylococcus saccharolyticus</i>	2	<i>Enterobacter</i>	1	<i>Paenibacillus</i>	1	<i>Streptococcus gallolyticus</i> ssp. <i>pasteurianus</i>	1
<i>Streptococcus intermedius</i>	2	<i>Enterobacter cancerogenus</i>	1	<i>Prevotella</i> spp.	1	<i>Streptococcus pyogenes</i> (A-Streptokokken)	1
<i>Streptococcus salivarius</i> ssp. <i>salivarius</i>	2	<i>Enterococcus durans</i>	1	<i>Propionibacterium granulosum/avidum</i>	1	<i>Streptococcus salivarius</i>	1
<i>Veillonella parvula</i>	2	<i>Escherichia</i>	1	<i>Proteus</i> sp.	1	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1
<i>Achromobacter denitrificans</i>	1	<i>Eubacterium</i> sp.	1	<i>Providencia alcalifaciens</i>	1	<i>Streptococcus</i> sp.	1
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	1	<i>Pseudomonas mendocina</i>	1	<i>Streptococcus thoralensis</i>	1
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1	<i>Gardnerella vaginalis</i>	1	<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	1		
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	<i>Haemophilus influenzae</i>	1	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1		

Tabelle 37: Entwicklung der Keimzahl von 2005-2017(in Keime/100 Patienten)

Anzahl der Keime	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
<i>Keime Gesamt</i>	14,490	13,329	15,456	15,114	12,925	12,824	12,247	8,769	9,217	9,562	9,178	8,695	9,857
<i>Keime Stationär Gesamt</i>	35,426	33,858	38,559	38,866	35,167	33,256	29,701	20,761	22,347	21,917	26,317	25,571	18,566
<i>Keime Stationär- Urin</i>	32,766	30,289	35,058	34,565	31,778	29,972	26,054	17,841	17,317	18,599	21,545	20,511	13,730
<i>Keime Stationär- NonUrin</i>	2,660	3,570	3,501	4,302	3,389	3,284	3,647	2,919	5,030	3,317	4,772	5,059	4,836
<i>Keime Ambulant Gesamt</i>	9,724	8,870	10,048	9,895	8,524	8,609	8,352	6,125	6,443	7,193	5,914	5,722	8,359
<i>Keime Ambulant- Urin</i>	8,271	7,730	8,860	9,106	7,698	7,950	7,715	5,455	5,820	6,388	5,405	5,208	7,819
<i>Keime Ambulant- NonUrin</i>	1,453	1,140	1,188	0,789	0,826	0,659	0,637	0,670	0,623	0,805	0,510	0,514	0,540

Tabelle 38: Entwicklung der Keimzahl von 2005-2017 (in Keime /100 Patienten) Statistik

Erreger	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
Keime Gesamt	11,666	10,132	13,201	0,704	2,539	0,075	ja	-0,878	<0,001	x	x	-0,573	<0,001	0,771
Keime Stationär Gesamt	29,255	24,983	33,526	1,960	7,068	0,200	ja	-0,849	<0,001	x	x	-1,541	<0,001	0,721
Keime Stationär- Urin	25,387	20,901	29,872	2,059	7,422	0,199	ja	-0,882	<0,001	x	x	-1,682	<0,001	0,779
Keime Stationär- NonUrin	3,868	3,368	4,368	0,230	0,828	0,083	ja	0,661	0,014	x	x	0,140	0,014	0,437
Keime Ambulant Gesamt	7,983	7,051	8,915	0,428	1,542	0,121	ja	-0,766	0,002	x	x	-0,303	0,002	0,587
Keime Ambulant- Urin	7,187	6,367	8,006	0,376	1,356	0,015	ja	x	x	-0,670	0,012			
Keime Ambulant- NonUrin	0,796	0,620	0,973	0,081	0,292	0,062	ja	x	x	-0,863	<0,001			

Tabelle 39: Entwicklung der Anzahl der Erreger Gesamt 2005-2017 (in Keime /100 Patienten) Statistik

Erreger	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>E. coli</i>	3,881	3,417	4,344	0,213	0,767	0,129	ja	-0,847	<0,001	x	x	-0,167	<0,001	0,717
<i>E. faecalis</i>	2,526	2,099	2,954	0,196	0,707	0,119	ja	-0,803	0,001	x	x	-0,146	0,001	0,644
<i>Klebsiella</i>	1,176	0,997	1,354	0,082	0,296	0,096	ja	-0,813	0,001	x	x	-0,062	0,001	0,661
<i>Pseudomonas</i>	0,793	0,690	0,895	0,047	0,170	0,085	nein	x	x	-0,698	0,008			
<i>Proteus</i>	0,755	0,611	0,900	0,066	0,239	0,200	ja	-0,708	0,007	x	x	-0,043	0,007	0,501
<i>KNS</i>	0,494	0,293	0,694	0,092	0,332	0,200	nein	x	x	-0,742	0,004			
<i>S. aureus</i>	0,457	0,365	0,549	0,042	0,152	0,200	ja	-0,747	0,003	x	x	-0,028	0,006	0,515
<i>Enterobacter</i>	0,373	0,257	0,488	0,053	0,191	0,008	ja	x	x	-0,802	0,001			
<i>E. faecium</i>	0,229	0,183	0,274	0,021	0,075	0,200	nein	x	x	0,280	0,354			
<i>Morganella morganii</i>	0,134	0,119	0,150	0,007	0,026	0,200	nein	x	x	0,264	0,384			

Tabelle 40: Entwicklung der Anzahl der Erreger Stationär Urin 2005-2017 (in Keime /100 Patienten) Statistik

Erreger	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>E. coli</i>	7,611	6,494	8,728	0,513	1,849	0,200	ja	-0,792	0,001	x	x	-0,376	0,001	0,627
<i>E. faecalis</i>	6,309	5,034	7,584	0,585	2,110	0,200	ja	-0,850	<0,001	x	x	-0,461	<0,001	0,723
<i>Klebsiella</i>	2,611	2,008	3,215	0,277	0,999	0,164	ja	-0,808	0,001	x	x	-0,207	0,001	0,653
<i>Pseudomonas</i>	1,990	1,597	2,382	0,180	0,650	0,129	ja	-0,690	0,009	x	x	-0,115	0,009	0,476
<i>Proteus</i>	1,429	1,124	1,733	0,140	0,504	0,200	ja	-0,709	0,007	x	x	-0,092	0,007	0,503
<i>KNS</i>	1,312	0,788	1,837	0,241	0,868	0,200	nein	x	x	-0,742	0,004			
<i>Enterobacter</i>	0,956	0,636	1,276	0,147	0,530	0,200	ja	-0,788	0,001	x	x	-0,107	0,001	0,621
<i>S. aureus</i>	0,728	0,530	0,927	0,091	0,328	0,200	ja	-0,865	<0,001	x	x	-0,073	<0,001	0,748
<i>E. faecium</i>	0,671	0,519	0,823	0,070	0,252	0,200	nein	x	x	0,016	0,957			

Tabelle 41: Entwicklung der Anzahl der Erreger Ambulant Urin 2005-2017 (in Keime /100 Patienten) Statistik

Erreger	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>E. coli</i>	2,772	2,426	3,118	0,159	0,573	0,200	ja	-0,733	0,004	x	x	-0,108	0,004	0,537
<i>E. faecalis</i>	1,439	1,254	1,624	0,085	0,306	0,200	nein	x	x	-0,346	0,247			
<i>Klebsiella</i>	0,755	0,670	0,840	0,039	0,140	0,200	ja	-0,570	0,042	x	x	-0,021	0,042	0,325
<i>Proteus</i>	0,550	0,550	0,656	0,049	0,175	0,132	nein	x	x	-0,588	0,035			
<i>Pseudomonas</i>	0,460	0,406	0,515	0,025	0,090	0,200	ja	-0,635	0,020	x	x	-0,015	0,020	0,403
<i>KNS</i>	0,236	0,138	0,335	0,045	0,163	0,200	nein	x	x	-0,753	0,003			
<i>S. aureus</i>	0,236	0,182	0,289	0,024	0,088	0,200	nein	x	x	-0,445	0,128			
<i>Enterobacter</i>	0,213	0,143	0,283	0,032	0,116	0,094	ja	-0,713	0,006	x	x	-0,021	0,006	0,509

Tabelle 42: *E.coli* Resistenzstatistik 2003-2017

Erreger	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>Cefazolin</i>	0,181	0,156	0,207	0,012	0,066	0,2	ja	0,726	0,000012	x	x	0,006	0,000012	0,527
<i>Cephalexin</i>	0,188	0,160	0,215	0,013	0,071	0,2	ja	x	x	0,709	0,000024	0,006	0,00002	0,510
<i>Cefuroxim</i>	0,122	0,101	0,143	0,010	0,056	0,2	ja	0,878	1,91E-10	x	x	0,006	1,91E-10	0,770
<i>Cefpodoxim</i>	0,117	0,096	0,138	0,010	0,057	0,2	ja	0,856	1,57E-09	x	x	0,005	1,57E-09	0,734
<i>Ceftriaxon</i>	0,173	0,144	0,202	0,014	0,074	0,2	ja	x	x	0,375	0,04939	0,004	0,037217	0,156
<i>Cefotaxim</i>	0,170	0,143	0,197	0,013	0,072	0,2	nein	x	x	0,373	0,042074	0,003	0,057382	0,123
<i>Ceftazidim</i>	0,155	0,123	0,186	0,015	0,084	0,2	nein	x	x	0,327	0,077499	0,003	0,070945	0,112
<i>Cefepim</i>	0,153	0,123	0,183	0,015	0,077	0,2	ja	x	x	0,436	0,020512	0,004	0,022367	0,185
<i>Ofloxacin</i>	0,205	0,162	0,248	0,019	0,060	0,2	ja	0,874	0,000956	x	x	0,017	0,000956	0,763
<i>Moxifloxacin</i>	0,242	0,215	0,269	0,013	0,063	0,2	ja	0,804	0,000004	x	x	0,007	0,000004	0,646
<i>Ciprofloxacin</i>	0,247	0,226	0,268	0,010	0,056	0,2	ja	0,715	0,000009	x	x	0,005	0,000009	0,512
<i>Levofloxacin</i>	0,310	0,238	0,382	0,035	0,162	5,45E-07	nein	x	x	0,242	0,278749			
<i>Ampicillin</i>	0,570	0,554	0,586	0,008	0,043	0,05422	ja	-0,168	0,374242	x	x			
<i>Ampicillin/Sulb.</i>	0,300	0,261	0,339	0,019	0,106	0,2	ja	0,771	6,28E-07	x	x	0,009	6,28E-07	0,594
<i>Amoxicillin/Clav.</i>	0,166	0,147	0,185	0,008	0,026	0,2	nein	x	x	0,274	0,442949			
<i>Piperacillin mit Com./Taz.</i>	0,210	0,172	0,248	0,018	0,098	0,2	ja	-0,567	0,00164	x	x	-0,007	0,00164	0,322
<i>Gentamicin</i>	0,092	0,080	0,104	0,006	0,033	0,054576	ja	0,363	0,048921	x	x	0,001	0,048921	0,131
<i>Tobramycin</i>	0,082	0,064	0,099	0,009	0,046	0,03147	ja	x	x	0,682	0,000047	0,003	0,000174	0,412
<i>Tetracyclin</i>	0,383	0,366	0,400	0,008	0,043	0,2	ja	-0,652	0,000169	x	x	-0,003	0,000169	0,426
<i>TMP/SMX.</i>	0,359	0,344	0,374	0,007	0,040	0,959945	ja	x	x	-0,688	0,000026	-0,003	0,000005	0,528
<i>Fosfomycin</i>	0,242	0,092	0,392	0,073	0,379	1,15E-14	ja	x	x	-0,831	8,27E-08	-0,035	0,000004	0,578

Tabelle 43: *E.coli* Stationär Resistenzstatistik 2003-2017

Erreger	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>Cefazolin</i>	0,2178	0,1882	0,2473	0,0144	0,0762	0,2	ja	0,608	0,000607	x	x	0,006	0,000607	0,369
<i>Cephalexin</i>	0,2248	0,1933	0,2563	0,0154	0,0812	0,2	ja	0,588	0,001001	x	x	0,006	0,001001	0,346
<i>Cefuroxim</i>	0,1456	0,1217	0,1695	0,0117	0,0639	0,106478	ja	0,709	1,20E-05	x	x	0,005	1,20E-05	0,503
<i>Cefpodoxim</i>	0,1423	0,1199	0,1647	0,0110	0,0600	0,2	ja	0,776	4,67E-07	x	x	0,005	4,67E-07	0,602
<i>Ceftriaxon</i>	0,1845	0,1523	0,2166	0,0157	0,0828	0,2	nein	x	x	0,246	0,207919			
<i>Cefotaxim</i>	0,1821	0,1525	0,2117	0,0145	0,0793	0,068494	nein	x	x	0,253	0,177799			
<i>Ceftazidim</i>	0,1627	0,1288	0,1966	0,0166	0,0909	0,2	nein	x	x	0,260	0,165108			
<i>Cefepim</i>	0,1440	0,1082	0,1798	0,0175	0,0959	0,2	nein	x	x	0,273	0,143971			
<i>Ofloxacin</i>	0,2268	0,1839	0,2698	0,0190	0,0600	0,2	ja	0,830	0,002928	x	x	0,016	0,002928	0,690
<i>Moxifloxacin</i>	0,2572	0,2175	0,2969	0,0192	0,0940	0,2	ja	0,308	0,142486	x	x			
<i>Ciprofloxacin</i>	0,2791	0,2511	0,3070	0,0137	0,0749	0,2	ja	0,567	0,001089	x	x	0,005	0,001089	0,321
<i>Levofloxacin</i>	0,3154	0,2767	0,3540	0,0185	0,0849	0,2	ja	0,418	0,059425	x	x			
<i>Ampicillin</i>	0,6173	0,5921	0,6426	0,0124	0,0676	0,2	nein	x	x	-0,270	0,149161			
<i>Ampicillin/Sulb.</i>	0,3287	0,2880	0,3693	0,0199	0,1089	0,2	ja	0,722	0,000007	x	x	0,009	0,000007	0,521
<i>Amoxicillin/Clav.</i>	0,1888	0,1503	0,2274	0,0171	0,0539	0,105216	nein	x	x	-0,079	0,828717			
<i>Piperacillin mit Com./Taz.</i>	0,2078	0,1664	0,2493	0,0202	0,1069	0,2	ja	-0,403	0,033256	x	x	-0,005	0,033256	0,163
<i>Gentamicin</i>	0,1047	0,0882	0,1213	0,0081	0,0443	0,061066	ja	0,306	0,100453	x	x			
<i>Tobramycin</i>	0,0805	0,0640	0,0971	0,0081	0,0434	0,2	ja	0,264	0,165675	x	x			
<i>Tetracyclin</i>	0,4159	0,3900	0,4417	0,0126	0,0666	0,2	ja	-0,594	0,000852	x	x	-0,005	0,000852	0,353
<i>TMP/SMX.</i>	0,3950	0,3748	0,4152	0,0099	0,0541	0,2	ja	-0,534	0,002347	x	x	-0,003	0,002347	0,286
<i>Fosfomycin</i>	0,0514	0,0373	0,0655	0,0068	0,0310	0,2	ja	-0,639	0,001823	x	x	-0,003	0,001823	0,408

Tabelle 44: *E.coli* Ambulant Resistenzstatistik 2003-2017

Erreger	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>Cefazolin</i>	0,159	0,134	0,185	0,012	0,065	0,2	ja	0,740	0,000007	x	x	0,006	0,000007	0,547
<i>Cephalexin</i>	0,166	0,138	0,193	0,013	0,070	0,2	ja	0,753	0,000004	x	x	0,006	0,000004	0,567
<i>Cefuroxim</i>	0,106	0,085	0,127	0,010	0,056	0,2	ja	0,920	6,16E-13	x	x	0,006	6,16E-13	0,847
<i>Cefpodoxim</i>	0,102	0,080	0,124	0,011	0,059	0,2	ja	0,871	3,97E-10	x	x	0,006	3,97E-10	0,758
<i>Ceftriaxon</i>	0,163	0,130	0,196	0,016	0,086	0,2	ja	0,411	0,029835	x	x	0,004	0,029835	0,169
<i>Cefotaxim</i>	0,160	0,129	0,191	0,015	0,083	0,2	ja	0,359	0,051203	x	x			
<i>Ceftazidim</i>	0,147	0,114	0,180	0,016	0,088	0,2	nein	x	x	0,423	0,019746	0,004	0,043196	0,138
<i>Cefepim</i>	0,140	0,108	0,171	0,015	0,085	0,2	nein	x	x	0,355	0,053964			
<i>Ofloxacin</i>	0,173	0,111	0,234	0,027	0,091	0,134915	ja	0,119	0,727189	x	x			
<i>Moxifloxacin</i>	0,216	0,183	0,249	0,016	0,078	0,2	ja	0,383	0,064536	x	x			
<i>Ciprofloxacin</i>	0,229	0,208	0,250	0,010	0,057	0,2	ja	0,738	0,000003	x	x	0,005	0,000003	0,545
<i>Levofloxacin</i>	0,294	0,221	0,368	0,035	0,165	0,000002	ja	x	x	0,347	0,113316			
<i>Ampicillin</i>	0,543	0,523	0,563	0,010	0,054	0,139927	nein	x	x	0,018	0,922848			
<i>Ampicillin/Sulb.</i>	0,285	0,244	0,326	0,020	0,109	0,2	ja	0,764	9,10E-07	x	x	0,009	9,10E-07	0,583
<i>Amoxicillin/Clav.</i>	0,142	0,106	0,179	0,016	0,054	0,075647	nein	x	x	-0,255	0,448968			
<i>Piperacillin mit Com./Taz.</i>	0,215	0,176	0,253	0,019	0,100	0,2	ja	-0,646	0,000204	x	x	-0,008	0,000204	0,417
<i>Gentamicin</i>	0,085	0,073	0,098	0,006	0,034	0,072413	ja	0,390	0,033332	x	x	0,001	0,033332	0,152
<i>Tobramycin</i>	0,080	0,057	0,103	0,011	0,060	0,018366	ja	x	x	0,694	0,000029	0,004	0,000397	0,377
<i>Tetracyclin</i>	0,365	0,345	0,385	0,010	0,052	0,147941	ja	-0,443	0,018145	x	x	-0,003	0,018145	0,197
<i>TMP/SMX.</i>	0,339	0,322	0,357	0,009	0,047	0,2	ja	-0,587	0,000647	x	x	-0,003	0,000647	0,345
<i>Fosfomycin</i>	0,242	0,092	0,392	0,073	0,379	2,87E-14	nein	x	x	-0,795	7,16E-07	-0,035	0,000004	0,577

Tabelle 45: Klebsiella Resistenzstatistik 2003-2017

Erreger	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>Cefazolin</i>	0,334	0,306	0,362	0,014	0,072	0,2	ja	-0,502	0,006542	x	x	-0,004	0,006542	0,252
<i>Cephalexin</i>	0,318	0,289	0,347	0,014	0,075	0,012492	ja	x	x	-0,503	0,006328	-0,005	0,002412	0,303
<i>Cefuroxim</i>	0,224	0,200	0,248	0,012	0,063	0,2	nein	x	x	-0,500	0,004878	-0,004	0,002979	0,274
<i>Cefpodoxim</i>	0,209	0,186	0,232	0,011	0,062	0,2	nein	x	x	-0,385	0,035511	-0,003	0,034373	0,150
<i>Ceftriaxon</i>	0,216	0,172	0,261	0,022	0,115	0,2	nein	x	x	-0,096	0,627398			
<i>Cefotaxim</i>	0,190	0,148	0,232	0,020	0,112	0,2	nein	x	x	-0,257	0,169646			
<i>Ceftazidim</i>	0,153	0,119	0,187	0,017	0,091	0,89491	nein	x	x	-0,263	0,159462			
<i>Cefepim</i>	0,129	0,088	0,169	0,020	0,106	0,10363	ja	0,085	0,660201	x	x			
<i>Ofloxacin</i>	0,116	0,075	0,156	0,018	0,056	0,047842	ja	x	x	0,736	0,015323	0,012	0,033536	0,451
<i>Moxifloxacin</i>	0,176	0,121	0,231	0,027	0,130	0,053194	ja	x	x	0,524	0,008644	0,009	0,004084	0,318
<i>Ciprofloxacin</i>	0,142	0,120	0,163	0,010	0,057	0,2	nein	x	x	0,162	0,393075			
<i>Levofloxacin</i>	0,152	0,127	0,177	0,012	0,056	0,2	ja	-0,297	0,190311	x	x			
<i>Ampicillin</i>	0,998	0,992	1,003	0,002	0,014	1,12E-25	nein	x	x	-0,204	0,280011			
<i>Ampicillin/Sulb.</i>	0,315	0,282	0,348	0,016	0,088	0,2	ja	0,091	0,631355	x	x			
<i>Amoxicillin/Clav.</i>	0,296	0,250	0,343	0,021	0,065	0,2	nein	x	x	0,539	0,107593			
<i>Piperacillin mit Com./Taz.</i>	0,324	0,248	0,401	0,037	0,200	0,2	ja	-0,691	0,000033	x	x	-0,016	0,000033	0,478
<i>Gentamicin</i>	0,063	0,049	0,077	0,007	0,038	0,014137	nein	x	x	0,053	0,78016			
<i>Tobramycin</i>	0,066	0,050	0,082	0,008	0,041	0,044574	nein	x	x	0,266	0,171977			
<i>Tetracyclin</i>	0,202	0,177	0,227	0,012	0,065	0,106406	ja	-0,342	0,07473	x	x			
<i>TMP/SMX.</i>	0,208	0,181	0,235	0,013	0,072	0,2	ja	-0,716	0,000009	x	x	-0,006	0,000009	0,513
<i>Imipenem</i>	0,003	0,000	0,006	0,001	0,008	4,62E-22	nein	x	x	0,076	0,691086			
<i>Meropenem</i>	0,003	0,000	0,006	0,001	0,008	4,62E-22	nein	x	x	0,076	0,691086			

<i>Fosfomycin</i>	0,234	0,147	0,322	0,042	0,198	0,004087	nein	x	x	-0,371	0,089181			
-------------------	-------	-------	-------	-------	-------	----------	------	---	---	--------	----------	--	--	--

Tabelle 46: *Proteus* Resistenzstatistik 2003-2017

Erreger	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>Cefazolin</i>	0,185	0,159	0,211	0,013	0,068	0,2	nein	x	x	0,123	0,531319			
<i>Cephalexin</i>	0,184	0,158	0,210	0,013	0,067	0,2	nein	x	x	0,190	0,332114			
<i>Cefuroxim</i>	0,125	0,105	0,145	0,010	0,054	0,2	ja	0,502	4,68E-03	x	x	0,003	0,004676	0,252
<i>Cefpodoxim</i>	0,072	0,057	0,088	0,007	0,041	0,2	ja	0,250	1,83E-01	x	x			
<i>Ceftriaxon</i>	0,042	0,023	0,060	0,009	0,048	0,000321	nein	x	x	0,252	0,195982			
<i>Cefotaxim</i>	0,048	0,031	0,065	0,008	0,046	0,011128	ja	x	x	0,487	0,006334	0,002	0,011797	0,206
<i>Ceftazidim</i>	0,040	0,023	0,056	0,008	0,043	0,000036	ja	x	x	0,566	0,001121	0,003	0,003807	0,262
<i>Cefepim</i>	0,023	0,007	0,039	0,008	0,043	3,60E-14	nein	x	x	0,349	0,059093			
<i>Ofloxacin</i>	0,024	0,002	0,046	0,010	0,031	0,023952	ja	x	x	0,601	0,065972			
<i>Moxifloxacin</i>	0,114	0,035	0,193	0,038	0,196	0,000013	ja	x	x	0,346	0,083695			
<i>Ciprofloxacin</i>	0,084	0,058	0,111	0,013	0,072	0,039227	ja	x	x	0,738	0,000003	0,006	0,00002	0,483
<i>Levofloxacin</i>	0,119	0,084	0,153	0,017	0,077	0,186361	ja	0,539	0,011781	x	x	0,007	0,011781	0,290
<i>Ampicillin</i>	0,374	0,342	0,407	0,016	0,086	0,2	nein	x	x	0,165	0,384554			
<i>Ampicillin/Subl.</i>	0,082	0,064	0,100	0,009	0,047	0,2	ja	0,704	0,000014	x	x	0,004	0,000014	0,496
<i>Amoxicillin/Clav.</i>	0,033	0,011	0,056	0,010	0,031	0,2	nein	x	x	-0,166	0,647408			
<i>Piperacillin mit Com./Taz.</i>	0,031	0,015	0,047	0,008	0,040	0,001083	nein	x	x	0,302	0,117879			
<i>Gentamicin</i>	0,092	0,066	0,118	0,013	0,070	0,13194	ja	0,722	0,000007	x	x	0,006	0,000007	0,521
<i>Tobramycin</i>	0,071	0,045	0,097	0,013	0,069	0,008954	ja	x	x	0,461	0,010381	0,004	0,006067	0,239

<i>Tetracyclin</i>	0,987	0,977	0,996	0,005	0,026	1,57E-13	nein	x	x	-0,423	0,019919	-0,001	0,017945	0,184
<i>TMP/SMX.</i>	0,345	0,312	0,377	0,016	0,087	0,2	nein	x	x	0,191	0,312253			
<i>Imipenem</i>	0,003	-0,001	0,007	0,002	0,011	1,82E-22	nein	x	x	0,358	0,051785			
<i>Meropenem</i>														
<i>Fosfomycin</i>	0,779	0,669	0,888	0,053	0,259	0,006337	nein	x	x	-0,759	0,000017	-0,026	0,000084	0,512

Tabelle 47: *Enterobacter* Resistenzstatistik 2003-2017

Erreger	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>Cefazolin</i>	0,989	0,977	1,001	0,006	0,031	7,82E-20	nein	x	x	-0,324	0,092285			
<i>Cephalexin</i>	0,989	0,980	0,999	0,005	0,024	7,30E-20	nein	x	x	-0,362	0,058198			
<i>Cefuroxim</i>	0,589	0,483	0,695	0,052	0,285	0,187663	ja	0,708	1,20E-05	x	x	0,023	1,20E-05	0,501
<i>Cefpodoxim</i>	0,535	0,421	0,649	0,056	0,306	0,005641	ja	x	x	0,790	2,08E-07	0,029	2,02E-08	0,681
<i>Ceftriaxon</i>	0,160	0,119	0,202	0,020	0,108	0,2	nein	x	x	0,466	0,012445	0,006	0,010423	0,227
<i>Cefotaxim</i>	0,171	0,128	0,215	0,021	0,117	0,2	nein	x	x	0,507	0,004203	0,007	0,002593	0,281
<i>Ceftazidim</i>	0,158	0,117	0,199	0,020	0,111	0,2	nein	x	x	0,566	0,001111	0,007	0,000896	0,330
<i>Cefepim</i>	0,036	0,016	0,055	0,010	0,050	7,93E-07	nein	x	x	0,336	0,08027			
<i>Ofloxacin</i>	0,070	0,027	0,113	0,019	0,061	0,2	ja	0,715	0,020078	x	x	0,014	0,020078	0,511
<i>Moxifloxacin</i>	0,076	0,041	0,112	0,017	0,084	0,018751	nein	x	x	0,055	0,800111			
<i>Ciprofloxacin</i>	0,067	0,040	0,093	0,013	0,071	0,005873	nein	x	x	-0,200	0,288912			
<i>Levofloxacin</i>	0,046	0,019	0,072	0,013	0,071	7,98E-08	nein	x	x	0,209	0,268219			
<i>Ampicillin</i>	0,993	0,987	1,000	0,003	0,017	7,09E-21	nein	x	x	-0,611	0,000334	-0,001	0,001401	0,310
<i>Ampicillin/Subl.</i>	0,953	0,911	0,995	0,021	0,113	1,32E-09	nein	x	x	-0,381	0,037757	-0,003	0,248835	0,047

<i>Amoxicillin/Clav.</i>	0,991	0,977	1,005	0,006	0,019	2,42E-07	nein	x	x	0,545	0,103316			
<i>Piperacillin mit Com./Taz.</i>	0,172	0,132	0,211	0,019	0,102	0,2	ja	0,432	0,021811	x	x			
<i>Gentamicin</i>	0,046	0,026	0,066	0,010	0,054	0,00221	nein	x	x	-0,375	0,041218	-0,002	0,07128	0,112
<i>Tobramycin</i>	0,053	0,029	0,077	0,012	0,063	0,000609	nein	x	x	-0,134	0,49638			
<i>Tetracyclin</i>	0,209	0,145	0,274	0,031	0,166	0,2	nein	x	x	-0,038	0,846224			
<i>TMP/SMX.</i>	0,142	0,101	0,184	0,020	0,110	0,2	ja	-0,437	0,015846	x	x	-0,005	0,015846	0,191
<i>Imipenem</i>														
<i>Meropenem</i>														
<i>Fosfomycin</i>	0,790	0,703	0,876	0,042	0,200	0,000404	ja	x	x	-0,777	0,000013	-0,022	0,000005	0,640

Tabelle 48: *Pseudomonas* Resistenzstatistik 2003-2017

Erreger	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>Ceftazidim</i>	0,038	0,025	0,051	0,006	0,034	0,039206	nein	x	x	0,280	0,133358			
<i>Cefepim</i>	0,028	0,016	0,041	0,006	0,034	0,002264	nein	x	x	0,395	0,030868	0,001	0,037648	0,145
<i>Ofloxacin</i>	0,271	0,197	0,345	0,033	0,103	0,2	ja	0,652	0,041174	x	x	0,022	0,041174	0,425
<i>Moxifloxacin</i>	0,341	0,271	0,412	0,034	0,171	0,012592	ja	x	x	0,367	0,070963			
<i>Ciprofloxacin</i>	0,227	0,199	0,255	0,014	0,075	0,2	ja	-0,334	0,070834	x	x			
<i>Levofloxacin</i>	0,274	0,236	0,312	0,018	0,084	0,2	nein	x	x	-0,131	0,570763			
<i>Piperacillin mit Com./Taz.</i>	0,053	0,037	0,068	0,008	0,041	0,184693	nein	x	x	-0,239	0,221015			
<i>Gentamicin</i>	0,067	0,054	0,080	0,006	0,034	0,2	nein	x	x	0,156	0,411062			
<i>Tobramycin</i>	0,054	0,041	0,067	0,006	0,035	0,2	nein	x	x	-0,006	0,976712			
<i>Imipenem</i>	0,051	0,038	0,064	0,006	0,035	0,2	nein	x	x	0,305	0,100834			

<i>Meropenem</i>	0,047	0,029	0,065	0,009	0,048	0,039989	nein	x	x	0,385	0,035666	0,002	0,051276	0,129
<i>Fosfomycin</i>	0,791	0,698	0,885	0,045	0,216	0,02181	ja	x	x	-0,531	0,009169	-0,012	0,052219	0,168

Tabelle 49: *E.faecalis* Resistenzstatistik 2003-2017

Erreger	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>Ofloxacin</i>	0,284	0,234	0,334	0,022	0,070	0,2	ja	0,785	0,007113	x	x	0,018	0,007113	0,617
<i>Moxifloxacin</i>	0,348	0,280	0,417	0,033	0,167	0,005226	nein	x	x	0,144	0,492214			
<i>Ciprofloxacin</i>	0,311	0,273	0,349	0,019	0,103	0,137875	nein	x	x	-0,041	0,830579			
<i>Levofloxacin</i>	0,326	0,277	0,374	0,023	0,107	0,2	ja	-0,694	0,000489	x	x	-0,012	0,000489	0,481
<i>Ampicillin</i>	0,004	0,000	0,008	0,002	0,010	6,63E-13	nein	x	x	0,289	0,121504			
<i>Ampicillin/Sulb.</i>	0,001	0,000	0,002	0,000	0,003	5,28E-23	nein	x	x	-0,015	0,935485			
<i>Amoxicillin/Clav.</i>														
<i>Piperacillin mit Com./Taz.</i>	0,006	0,002	0,010	0,002	0,010	1,28E-10	nein	x	x	0,443	0,018098	0,000	0,053023	0,136
<i>TMP/SMX.</i>	0,355	0,315	0,395	0,020	0,107	0,048272	nein	x	x	-0,062	0,743139			
<i>Imipenem</i>	0,003	0,001	0,005	0,001	0,006	2,09E-17	nein	x	x	0,324	0,080339			
<i>Meropenem</i>	0,017	0,000	0,034	0,008	0,045	4,57E-14	nein	x	x	0,446	0,015431	0,002	0,014754	0,201
<i>Fosfomycin</i>	0,685	0,552	0,817	0,065	0,348	0,000322	nein	x	x	-0,611	0,000426	-0,029	0,000018	0,500
<i>Vancomycin</i>	0,003	-0,001	0,007	0,002	0,010	5,14E-18	nein	x	x	0,450	0,012618	0,000	0,376102	0,028

Tabelle 50: *E.faecium* Resistenzstatistik 2003-2017

Erreger	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>Tetracyclin</i>	0,290	0,220	0,359	0,034	0,168	0,2	nein	x	x	-0,126	0,549915			
<i>TMP/SMX.</i>	0,842	0,781	0,902	0,030	0,163	0,036404	nein	x	x	0,214	0,255874			
<i>Vancomycin</i>	0,054	0,020	0,089	0,017	0,092	1,20E-10	nein	x	x	0,401	0,027922	0,005	0,013666	0,198

Tabelle 51: *S.aureus* Resistenzstatistik 2003-2017

Erreger	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>Cefazolin</i>	0,215	0,166	0,263	0,024	0,125	0,2	ja	-0,383	0,044475	x	x	-0,006	0,044475	0,146
<i>Cephalexin</i>	0,200	0,151	0,250	0,024	0,133	0,2	ja	-0,492	0,005756	x	x	-0,007	0,005756	0,242
<i>Cefuroxim</i>	0,215	0,166	0,263	0,024	0,125	0,2	ja	-0,383	0,044475	x	x	-0,006	4,4E-02	0,146
<i>Cefpodoxim</i>	0,218	0,170	0,265	0,023	0,123	0,2	ja	-0,355	0,064085	x	x			
<i>Ceftriaxon</i>	0,597	0,479	0,716	0,058	0,300	0,2	ja	-0,792	8,79E-07	x	x	-0,030	8,79E-07	0,627
<i>Cefotaxim</i>	0,575	0,454	0,696	0,059	0,311	0,2	ja	-0,825	6,60E-08	x	x	-0,031	6,60E-08	0,681
<i>Ceftazidim</i>	0,841	0,758	0,925	0,041	0,223	0,000139	nein	x	x	0,241	0,198839			
<i>Cefepim</i>	0,559	0,431	0,687	0,062	0,336	0,2	ja	-0,848	6,21E-09	x	x	-0,033	6,21E-09	0,720
<i>Ofloxacin</i>	0,495	0,357	0,632	0,062	0,216	0,2	nein	x	x	0,329	0,296007			
<i>Moxifloxacin</i>	0,294	0,224	0,364	0,034	0,169	0,178599	ja	-0,258	0,21279	x	x			
<i>Ciprofloxacin</i>	0,407	0,351	0,463	0,027	0,150	0,2	ja	-0,304	0,102242	x	x			
<i>Levofloxacin</i>	0,413	0,375	0,452	0,019	0,085	0,2	nein	x	x	0,004	0,986623			
<i>Ampicillin</i>	0,852	0,811	0,893	0,020	0,106	0,2	nein	x	x	0,496	0,007293	0,006	0,011517	0,221
<i>Ampicillin/Sulb.</i>	0,200	0,151	0,250	0,024	0,133	0,2	nein	x	x	-0,477	0,007735	-0,007	0,005756	0,242

<i>Amoxicillin/Clav.</i>	0,258	0,131	0,385	0,056	0,177	0,2	nein	x	x	0,212	0,556306			
<i>Piperacillin mit Com./Taz.</i>	0,482	0,357	0,608	0,061	0,324	0,2	ja	-0,866	2,65E-09	x	x	-0,034	2,65E-09	0,750
<i>Gentamicin</i>	0,044	0,023	0,064	0,010	0,056	0,000926	nein	x	x	-0,190	0,314909			
<i>Tobramycin</i>	0,188	0,140	0,237	0,024	0,125	0,2	nein	x	x	-0,434	0,020993			
<i>Tetracyclin</i>	0,048	0,028	0,068	0,010	0,054	0,001502	nein	x	x	-0,108	0,571167			
<i>TMP/SMX.</i>	0,014	0,002	0,026	0,006	0,033	5,50E-19	nein	x	x	-0,181	0,338938			
<i>Imipenem</i>	0,534	0,408	0,661	0,062	0,339	0,901192	ja	-0,856	1,67E-09	x	x	-0,033	1,67E-09	0,732
<i>Meropenem</i>	0,552	0,426	0,677	0,061	0,329	0,2	ja	-0,845	7,98E-09	x	x	-0,032	7,98E-09	0,714
<i>Fosfomycin</i>	0,048	0,025	0,071	0,011	0,061	0,000883	nein	x	x	-0,365	0,047589	-0,003	0,011156	0,209

Tabelle 52: Entwicklung der Anzahl von ESBL-Keime 2003-2017

Erreger	Gesamt-Anzahl	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>E.coli -Gesamt</i>	784	26,1	19,6	32,6	3,2	17,5	0,133173	ja	0,880	1,5091E-10	x	x	1,744	1,5091E-10	0,774
<i>E.coli-Stationär</i>	337	11,233333	8,5	13,9	1,3	7,2	0,17537	ja	0,699	0,000017	x	x	0,574	0,000017	0,489
<i>E.coli -Ambulant</i>	447	14,9	10,7	19,1	2,1	11,3	0,052516	ja	0,915	1,4688E-12	x	x	1,170	1,4688E-12	0,837
<i>Klebsiella</i>	260	8,7	6,9	10,4	0,9	4,7	0,145456	ja	0,275	0,140694	x	x			
<i>Proteus</i>	51	1,7	1,0	2,4	0,4	2,0	0,00012	ja	x	x	0,743	0,000003	0,160	0,000007	0,521

Tabelle 53: ESBL Resistenzstatistik 2003-2017

Erreger	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>E.coli - Gesamt</i>	0,091	0,072	0,111	0,010	0,052	0,158723	ja	0,842	5,28E-09	x	x	0,005	5,28E-09	0,710
<i>E.coli-Stationär</i>	0,112	0,089	0,135	0,011	0,061	0,095567	ja	0,712	0,00001	x	x	0,005	0,00001	0,507
<i>E.coli-Ambulant</i>	0,079	0,060	0,099	0,010	0,053	0,140622	ja	0,863	8,22E-10	x	x	0,005	8,22E-10	0,745
<i>Klebsiella</i>	0,111	0,089	0,132	0,011	0,058	0,2	nein	x	x	0,098	0,606009			
<i>Proteus</i>	0,030	0,019	0,042	0,006	0,031	0,023015	ja	x	x	0,715	0,000009	0,002	0,000042	0,456

Tabelle 54: Entwicklung der Anzahl der 3MRGN-Keime 2003-2017

Erreger	Gesamt-Anzahl	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>E.coli-Gesamt</i>	616	20,5	15,5	25,6	2,5	13,6	0,2	ja	0,848	3,3759E-09	x	x	1,305	3,3759E-09	0,719
<i>E.coli-Stationär</i>	258	8,6	6,6	10,6	1,0	5,5	0,116055	ja	0,695	2,00E-05	x	x	0,432	2,00E-05	0,483
<i>E.coli-Ambulant</i>	358	11,9	8,6	15,3	1,6	8,9	0,2	ja	0,861	1,0145E-09	x	x	0,873	1,0145E-09	0,742
<i>Klebsiella</i>	184	6,1	4,6	7,6	0,7	4,0	0,2	ja	0,337	0,068768	x	x			
<i>Proteus</i>	33	1,1	0,6	1,6	0,2	1,3	3,1228E-07	nein	x	x	0,551	0,001599	0,083	0,002117	0,291
<i>Enterobacter</i>	27	0,9	0,5	1,3	0,2	1,0	0,000017	nein	x	x	0,047	0,804338			
<i>Pseudomonas</i>	117	3,9	2,9	4,9	0,5	2,6	0,002906	nein	x	x	0,132	0,487778			

Tabelle 55: 3MRGN Resistenzstatistik 2003-2017

Erreger	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>E.coli-Gesamt</i>	0,072	0,057	0,087	0,007	0,041	0,2	ja	0,790	2,15E-07	x	x	0,004	2,15E-07	0,623
<i>E.coli-Stationär</i>	0,086	0,069	0,104	0,009	0,047	0,169829	ja	0,703	0,000015	x	x	0,004	0,000015	0,494
<i>E.coli-Ambulant</i>	0,064	0,048	0,080	0,008	0,042	0,2	ja	0,781	3,46E-07	x	x	0,004	3,46E-07	0,611
<i>Klebsiella</i>	0,078	0,060	0,096	0,009	0,048	0,2	nein	x	x	0,176	0,352225			
<i>Proteus</i>	0,022	0,010	0,033	0,005	0,030	0,00021	ja	x	x	0,495	0,005371	0,001	0,033945	0,151
<i>Enterobacter</i>	0,045	0,025	0,066	0,010	0,055	0,002741	nein	x	x	0,092	0,628871			
<i>Pseudomonas</i>	0,074	0,056	0,091	0,008	0,046	0,2	ja	-0,001	0,996721	x	x			

Tabelle 56: Entwicklung der Anzahl der 4MRGN-Keime 2003-2017

Erreger	Gesamt-Anzahl	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>E.coli-Gesamt</i>	0														
<i>E.coli-Stationär</i>	0														
<i>E.coli-Ambulant</i>	0														
<i>Klebsiella</i>	5	0,2	0,0	0,3	0,1	0,4	3,2604E-22	nein	x	x	-0,016	0,935206			
<i>Proteus</i>	5	0,2	0,0	0,4	0,1	0,5	4,0892E-24	nein	x	x	0,497	0,005247	0,030	0,005885	0,241
<i>Enterobacter</i>	1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,2	1,1225E-25	nein	x	x	0,054	0,778332			
<i>Pseudomonas</i>	28	0,9	0,6	1,3	0,2	0,9	0,00014	nein	x	x	0,018	0,923216			

Tabelle 57: 4MRGN Resistenzstatistik 2003-2017

Erreger	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>E.coli-Gesamt</i>														
<i>E.coli-Stationär</i>														
<i>E.coli-Ambulant</i>														
<i>Klebsiella</i>	0,002	0,000	0,004	0,001	0,005	1,47E-21	nein	x	x	-0,052	0,785991			
<i>Proteus</i>	0,002	0,000	0,005	0,001	0,007	3,17E-24	nein	x	x	0,497	0,005223	0,000	0,005548	0,244
<i>Enterobacter</i>	0,002	-0,002	0,005	0,002	0,008	1,12E-25	nein	x	x	0,054	0,778332			
<i>Pseudomonas</i>	0,019	0,012	0,026	0,003	0,019	0,000142	nein	x	x	-0,143	0,452249			

Tabelle 58: Entwicklung der Anzahl der MRSA-Keime 2003-2017

Erreger	Gesamt-Anzahl	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>S.aureus-Gesamt</i>	146	4,9	3,8	5,9	0,5	2,9	0,125976	ja	- 0,320328	0,084	x	x			
<i>S.aureus-Stationär</i>	65	2,2	1,5	2,8	0,3	1,7	0,001089	nein	x	x	- 0,434319	0,016	-0,089	0,0125	0,203
<i>S.aureus-Ambulant</i>	81	2,7	2,0	3,4	0,3	1,9	0,028146	nein	x	x	- 0,037127	0,846			

Tabelle 59: MRSA-Resistenzstatistik 2003-2017

Erreger	MW	95% KI min.	95% KI max.	SE	SD	KS-Test	Linear	r	p	rsp	psp	b	preg	r ²
<i>S.aureus - Gesamt</i>	0,215	0,169	0,260	0,022	0,123	0,2	ja	-0,390	0,033243	x	x	-0,005	0,033243	0,152
<i>S.aureus - Stationär</i>	0,230	0,172	0,287	0,028	0,153	0,2	nein	x	x	-0,395	0,03071	-0,007	0,020839	0,176
<i>S.aureus - Ambulant</i>	0,194	0,144	0,243	0,024	0,132	0,116124	ja	-0,268	0,151869	x	x			

12 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht-veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben:

An erster Stelle möchte ich hier meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner für die Bereitstellung des Themas dieser Dissertation und die langjährige Betreuung herzlich danken. Insbesondere gilt mein Dank der stetigen Unterstützung, der unkomplizierten Kommunikation sowie der stets geöffneten Tür.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Moritz Fritzenwanker für die hervorragende Betreuung und die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit, insbesondere beim Erheben und Zusammenfassen meiner Datensätze.

Bedanken möchte ich mich auch bei PD Dr. med. Can Imirzalioglu für die Verfügungstellung der mikrobiologischen Daten und Dr. biol. hom. Anita Windhorst für die exzellente statistische Beratung.

Mein ausdrücklicher Dank gilt ebenfalls meinen Freunden, Studienkollegen und Arbeitskollegen für die moralische und fachliche Unterstützung sowie Christine Herter für das Korrekturlesen dieser Arbeit. Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern Sigrun und Thomas Reiser sowie meinen Brüdern Johannes und Philipp für die vielseitige Unterstützung bedanken.

An letzter Stelle möchte ich meiner Ehefrau Susanne für das Aushalten vieler Stunden schlechter Laune, das unermüdliche Motivieren und das gewissenhafte Korrekturlesen danken.